

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Agenerase 50 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg amprenavir kapszulánként.

Segédanyagok:
D-szorbit (E420)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula

Hosszúkás, nem átlátszó, csaknem fehér vagy krémszínű, „GX CC1” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Agenerase, kombinációban adva más antiretrovirális szerekkel, proteázgátlókkal (PI) már kezelt HIV fertőzött felnőttek és 4 évesnél idősebb gyermekek kezelésére javallt. Az Agenerase kapszulát rendes körülmények között kis adagú ritonavirrel kell adni, amely farmakokinetikai úton fokozza az amprenavir hatását (lásd 4.2 és 4.5 pont). Az amprenavir kezelést az egyéni vírusrezisztencia ismeretében és a beteg előzetes antiretrovirális kezelése alapján kell választani (lásd 5.1 pont).

A ritonavirrel támogatott Agenerase előnyeit még nem igazolták PI kezelésben még nem részesült betegekben (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elrendelnie.

A betegek figyelmét fel kell hívni a teljes előírt adagolás betartásának a fontosságára.

Az Agenerase per os, táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Az Agenerase belsőleges oldat formában is forgalomban van, gyermekek és a kapszulát lenyelni képtelen felnőttek részére. Az Agenerase belsőleges oldatból az amprenavir biohasznosulása 14%-kal kisebb, mint a kapszula esetében. Ezért az Agenerase kapszulát és az Agenerase belsőleges oldatot nem lehet egymással felcserélni csupán a hatóanyagtartalom mg/mg alapon történő átszámításával (lásd 5.2 pont).

Felnőttek és 12 éves vagy ennél idősebb serdülők (50 kg feletti testtömeggel): az Agenerase kapszula ajánlott adagja naponta kétszer 600 mg, naponta kétszer adott 100 mg ritonavirrel, más antiretrovirális szerekkel kombinációban.

Ha az Agenerase kapszulát a ritonavir támogató hatása nélkül alkalmazzák, nagyobb Agenerase adagokat (1200 mg naponta kétszer) kell alkalmazni.

Gyermekek (4-12 év) és 50 kg alatti testtömegű betegek: az Agenerase kapszula ajánlott adagja 20 mg/kg naponta kétszer, más antiretrovirális szerekkel kombinációban. A teljes napi adag ne haladja meg a 2400 mg-ot (lásd 5.1 pont).

A kis dózisú ritonavirrel vagy egyéb proteázgátlókkal kombinált Agenerase farmakokinetikáját, hatékonyságát és gyógyszerbiztonságát még nem vizsgálták gyermekeknél. Ezért az ilyen kombinációk adását gyermekek esetében kerülni kell.

4 év alatti gyermekek: az Agenerase alkalmazása gyermekeknek 4 éves kor alatt nem ajánlott, a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok hiányában (lásd 5.2 pont).

Időskor: az amprenavir farmakokinetikáját, hatékonyságát és gyógyszerbiztonságát 65 évnél idősebb betegeken nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás: nem szükséges dózismódosítás vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás: az amprenavirt elsősorban a máj metabolizálja. Az Agenerase kapszulát óvatosan kell adagolni májkárosodásban szenvedő betegeknél. A klinikai hatékonyságot és gyógyszerbiztonságot ebben a betegcsoportban még nem vizsgálták. Májkárosodásban szenvedő egyéneknél az Agenerase kapszulának a ritonavir támogató hatása nélkül történő alkalmazásával kapcsolatban vannak farmakokinetikai adatok. A farmakokinetikai adatok alapján az Agenerase adagját naponta kétszer 450 mg-ra kell csökkenteni mérsékelt májkárosodásban szenvedő felnőtteknél, és naponta kétszer 300 mg-ra súlyos májkárosodás esetén. Májkárosodásban szenvedő gyermekeknek nem adható dózisajánlás (lásd 5.2 pont).

Az amprenavir ritonavirrel kombinációban történő alkalmazását májkárosodásban szenvedő betegeken még nem vizsgálták. Ehhez a kombinációhoz dózisajánlás nem adható. Egyidejű alkalmazásuk során óvatosság szükséges enyhe és középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és adásuk ellenjavallt súlyos májkárosodásban (lásd 4.3 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Az Agenerase nem adható együtt szűk terápiás index-szel rendelkező gyógyszerekkel, melyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim szubsztrátjai. Az együttlés ezen szerek metabolizmusának kompetitív gátlását okozhatja, ezáltal fennáll a lehetősége olyan súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásának mint szívritmus zavar (pl. amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimoizid), légzésdepresszió és/vagy elhúzódo sedatio (pl. per os triazolám és per os midazolám (a parenteralisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban), vagy perifériás vasospasmus vagy ischaemia és más szövetek ischaemiája, beleértve a cerebrális vagy myocardialis ischaemiát (pl. ergot származékok).

Az Agenerase ritonavirrel kombinációban ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Rifampicin és a kis dózisú ritonavirrel együtt adott Agenerase kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Az Agenerase ritonavirrel nem adható egyidejűleg olyan szűk terápiás tartományú gyógyszerekkel, melyeknél a CYP2D6 metabolizmus nagyon meghatározó, pl. flekainid és propafenon (lásd 4.5 pont).

Amprenavirral kezelt betegek nem szedhetnek orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményeket, mert az együttlés alkalmazás során csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációja és klinikai hatása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Agenerase, illetve bármely más jelenlegi antiretrovirális terápia nem szünteti meg a HIV fertőzést, és a szervezetükben még kialakulhatnak opportunisták fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődésményei. A jelenlegi antiretrovirális terápiákról, beleértve az Agenerase-t is, nem bizonyosodott be, hogy megelőzik a HIV-fertőzés másokra történő átvitelének kockázatát szexuális érintkezés vagy fertőzött vér útján. Ezért továbbra is megfelelő elővigyázatossági óvintézkedéseket kell alkalmazni.

A jelenlegi farmakodinámiai adatok alapján az amprenavirt legalább két másik antiretrovirális szerrel kombinálva kell alkalmazni. Az amprenavir monoterápiában történő alkalmazása esetén gyorsan megjelennek a rezisztens vírusok (lásd 5.1 pont). Az Agenerase kapszulát rendes körülmények között kis adagú ritonavirrel, valamint más antiretrovirális szerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Májbetegség: Az amprenavir gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát nem igazolták olyan betegeken, akiknek jelentős májbetegségük is van. Az Agenerase kapszula ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ha ritonavirrel kombinációban adják (lásd 4.3 pont). A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű nemkívánatos események kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Gyógyszerkészítmények - interakciók

Agenerase, ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezeléssel szemben az előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

A HMG-CoA redukázgátló lovasztatin és szimvasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, ezért az Agenerase együttadása lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal nem ajánlott, tekintettel a myopathiák, köztük a rhabdomyolysis fokozott kockázatára. Az Agenerase óvatosan adható együtt atorvasztatinnal, amelyet a CYP3A4 kisebb mértékben metabolizál. Ilyenkor mérlegelni kell az atorvasztatin adagjának csökkentését. Ha HMG-CoA redukáz gátló kezelés javallt, pravasztatin vagy fluvasztatin választandó (lásd 4.5 pont).

Néhány gyógyszer esetében, mely súlyos vagy életveszélyes mellékhatásokat okozhat, mint a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, triciklikus antidepresszánsok és warfarin (monitorozni kell az International Normalised Ratio-t), lehetőség van a plazmakoncentráció ellenőrzésére; ezzel minimálisra csökkenthető az együttadásból származó súlyos mellékhatások kockázata.

Az Agenerase egyidejű alkalmazása halofantrinnal vagy lidokainnal (szisztémás) nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Antikonvulzívumok (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) alkalmazásakor óvatosság szükséges. Az Agenerase hatása csökkenhet az amprenavir koncentráció csökkenése következtében, egyidejűleg ilyen gyógyszereket is szedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

Immunszuppresszív gyógyszerek (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Agenerase-zal egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges Agenerase és PDE5 inhibitorok (pl. a szildenafil és a vardenafil) egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges Agenerase és delavirdin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

Ajánlatos a rifabutin adagját legalább 50%-kal csökkenteni, ha Agenerase-zal alkalmazzák. További dóziscsökkentésre is szükség lehet, ha egyidejűleg ritonavirt is adnak (lásd 4.5 pont).

A hormonális fogamzásgátlók hatékonysága az amprenavirral történő metabolikus interakció lehetősége miatt megváltozhat, de nincs elég információ ahhoz, hogy a kölcsönhatás jellegét előre látni lehessen. Ezért a fogamzóképes nőknek más megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Az amprenavir együttadása metadonnal a metadon koncentrációk csökkenését okozza. Ezért, ha metadont és amprenavirt egyidejűleg adnak, a beteget meg kell figyelni, nem jelentkeznek-e ópiát-elvonási tünetek, különösen ha kis dózisu ritonavirt is kapott. Jelenleg nem lehet ajánlást adni az amprenavir adagjának módosítására, ha az amprenavirt metadonnal együtt adagolják.

Az Agenerase kapszula E-vitamint tartalmaz (36 NE/50 mg kapszula), ezért további E-vitamin-pótlás nem ajánlott.

Az Agenerase kapszulák szorbitot (E420) is tartalmaznak. A ritka örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Az Agenerase belsőleges oldat propilén-glikol tartalma miatt fennáll a toxicitás kockázata, ezért ez a gyógyszerforma 4 évesnél fiatalabb gyermekeknek ellenjavallt és bizonyos betegcsoportoknak csak óvatosan adható. A pontos tudnivalókat az Agenerase belsőleges oldat alkalmazási előírása tartalmazza.

Bőrkiütés/bőrreakciók

A legtöbb beteg, akin a kezelés során enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés alakult ki, folytathatja az Agenerase szedését. Megfelelő antihisztaminokkal (pl. cetirizin-dihidroklorid) a viszketés csökkenthető, és a kiütés megszűnése gyorsítható. Amennyiben a kiütéshez szisztémás vagy allergiás tünetek társulnak vagy az a nyálkahártyára is kiterjed, az Agenerase-t végleg le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Hyperglykaemia

Proteázgátlókat is tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél előfordult újonnan kialakuló diabetes mellitus, hyperglykaemia vagy a meglévő diabetes súlyosbodása. Néhány esetben a hyperglykaemia súlyos volt, és egyes esetekben ketoacidózissal járt együtt. Sok betegnek nem volt egyértelmű a klinikai állapota, némelyik olyan szerekllel történő kezelést igényelt, melyek diabetes mellitust vagy hyperglykaemiát válthatnak ki. Az Agenerase-kezelés megkezdése előtt, majd a terápia során rendszeres időközönként vércukorvizsgálatot kell végezni.

Lipodystrophia

HIV betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia). Ennek a jelenségnek a hosszútávú következményei jelenleg nem ismeretesek. Nem teljesen ismert a mechanizmusa sem. Feltételezik, hogy a visceralis lipomatosos és a proteáz-inhibitorok, valamint a lipodystrophia és a nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitorok között összefüggés van. A lipodystrophia fokozott kockázatát olyan egyedi tényezőkkel is összefüggésbe hozták, mint az idősebb kor és gyógyszerek, pl. a hosszabb időtartamú antiretrovirális kezelés és az

azzal kapcsolatos anyagcserezavarok. A klinikai vizsgálatnak ki kell terjednie a megváltozott zsíreloszlás fizikai jeleire is.

Lipidszint-emelkedés

Az amprenavir-kezelés következtében a triglicerid- és koleszterin-koncentráció megemelkedik. Az Agenerase-kezelés megkezdése előtt, majd a terápia során rendszeres időközönként mérni kell a triglicerid- és a koleszterinszintet, lásd 4.8 pont.

A lipid-rendellenességeket a klinikai képek megfelelően kell kezelni.

Hemofiliás betegek

Proteázgátlókkal kezelt A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg, beleértve spontán bőr haematómák és haemarthrosisok jelentkezését. Egyes betegeknél további VIII-as faktort is adtak. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újraindították. Oki összefüggés feltételezhető, bár a hatásmechanizmus még nem ismert. A hemofiliás betegekkel közölni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés veszélye.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy*, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistákkal szemben gyulladásszerű reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásszerű tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy*, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az interakciós vizsgálatokat amprenavirral, mint az egyetlen proteáz-inhibitorral, végezték. Amprenavir és ritonavir együttdása esetén a ritonavir metabolikus gyógyszerkölsönhatás profilja lehet a meghatározó, mivel a ritonavir az erősebb CYP3A4 inhibitor. A ritonavir a CYP2D6-ot is gátolja, és a CYP3A4, a CYP1A2, a CYP2C9, valamint a glukuronozil-transzferáz induktora. Ezért figyelembe kell venni a ritonavir teljes alkalmazási előírását, mielőtt az Agenerase és ritonavir kezelést megkezdik.

Az amprenavir és a ritonavir elsősorban a májban a CYP3A4 enzimen metabolizálódnak. Ezért azok a gyógyszerek, amelyek szintén itt metabolizálódnak, vagy amelyek módosítják a CYP3A4 aktivitását, megváltoztathatják az amprenavir farmakokinetikáját. Ugyanígy az amprenavir és a ritonavir is módosíthatja olyan egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek ugyanilyen módon metabolizálódnak.

A társítás ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

CYP3A4 szubsztrátok szűk terápiás index-szel

Az Agenerase nem adható egyidejűleg olyan gyógyszerekkel, melyek hatóanyaga szűk terápiás indexű, és a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) szubsztrátja. Együttes alkalmazásuk ezen hatóanyagok metabolizmusának a kompetitív gátlásához vezethet, így emelkedhet a plazmaszintjük és súlyos és/vagy életveszélyes nemkívánatos hatások alakulhatnak ki, mint szívritmus zavar (pl. amiodaron, asztemizol, bepridil, ciszaprid, pimozid, kinidin, terfenadin), vagy perifériás vasospasmus vagy ischaemia (pl. ergotamin, dihidroergotamin).

CYP2D6 szubsztrátok szűk terápiás index-szel

Az Agenerase ritonavirral nem adható egyidejűleg olyan gyógyszerekkel, melyek hatóanyagánál a CYP2D6 metabolizmus nagyon meghatározó, és melyeknél az emelkedett plazmaszinthez súlyos és/vagy életveszélyes nemkívánatos hatások tárnak. Ilyen hatóanyagok a flekainid és a propafenon.

Rifampicin

A rifampicin erős CYP3A4-induktor, és kimutatták, hogy az amprenavir AUC-értékét 82%-kal csökkenti, melynek következménye a virológiai válasz elmaradása és rezisztencia kialakulása lehet. Amikor az expozíció csökkenését a ritonavirral adott egyéb proteázgátlók adagjának emelésével próbálták kivédeni, a májreakciók gyakoriságának növekedését észlelték. Rifampicin és a kis dózisu ritonavirral együtt adott Agenerase kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Orbánfü (*Hypericum perforatum*)

Az amprenavir szérumszintje csökkenhet orbánfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítmények egyidejű alkalmazása esetén. Ennek az az oka, hogy az orbánfü serkenti a gyógyszermetabolizáló enzimeket. Ezért orbánfüvet tartalmazó gyógynövény készítmények kombinációja Agenerase-zal nem ajánlott. Ha a beteg már szedi az orbánfüvet, az amprenavir, és lehetőleg a vírus szinteket is ellenőrizni kell, és le kell állítani az orbánfüvet. Az orbánfü abbahagyása után az amprenavir szintek emelkedhetnek. Az amprenavir adagját megfelelően módosítani kell. Az indukciós hatás az orbánfü kezelés abbahagyása után legalább 2 hétig tart.

- Egyéb kombinációk

Az alábbi kölcsönhatásokat felnőtteknél figyelték meg.

Antitetrovirális szerek

- **Proteázgátlók (PI-k):**

Indinavir: amprenavirral történt együttadásakor az indinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 38%-kal, 27%-kal, illetve 22%-kal csökkent a felsorolás sorrendjében. A változások klinikai jelentősége nem ismert. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 33%-kal, 25%-kal, illetve 18%-kal emelkedett. Indinavir és amprenavir együttadásakor egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani.

Szakinavir: amprenavirral történt együttadásakor a szakinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 19%-kal és 48%-kal csökkent, illetve 21%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. A változások klinikai jelentősége nem ismert. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 32%-kal, 14%-kal, illetve 37%-kal csökkent. Szakinavirt amprenavirral kombinációban adagolva egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani.

Nelfinavir: amprenavirral történt együttadásakor a nelfinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 15%-kal, 14%-kal, illetve 12%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. Az amprenavir C_{max} értéke 14%-kal csökkent, míg az AUC és C_{min} értéke 9%-kal, illetve 189%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. Nelfinavirt amprenavirral kombinációban adagolva, egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani (lásd lejjebb efavirenz).

Ritonavir: az amprenavir AUC és C_{min} értéke 64%-kal, illetve 508%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében, és a C_{max} értéke 30%-kal csökkent, amikor ritonavirt (100 mg naponta kétszer) amprenavir kapszulával (600 mg naponta kétszer) adták együtt, azokhoz az értékekhez képest,

melyeket naponta kétszer 1200 mg amprenavir kapszula adagokkal értek el. Klinikai vizsgálatokban az amprenavirt naponta kétszer 600 mg és a ritonavirt naponta kétszer 100 mg dózisban alkalmazzák; megerősítve ezen adagolási rend biztonságos voltát és hatékonyságát.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): egy nyílt elrendezésű, nem éhgyomorra végzett farmakokinetikai vizsgálatban a lopinavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 38%-kal, 28%-kal, illetve 52%-kal csökkent, amikor amprenavirt (750 mg naponta kétszer) adtak Kaletra-val (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir naponta kétszer). Ugyanabban a vizsgálatban az amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 72%-kal, 12%-kal, illetve 483%-kal emelkedett, azokhoz az értékekhez képest, melyeket a szokásos amprenavir adagokkal (1200 mg naponta kétszer) értek el.

Az amprenavir (600 mg naponta kétszer) és Kaletra kombinációjával (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir naponta kétszer) elért amprenavir plazma C_{min} értékek kb. 40-50%-kal alacsonyabbak voltak, mint amikor amprenavirt adtak (600 mg naponta kétszer) naponta kétszer 100 mg ritonavirrel kombinációban. Ritonavir hozzáadása az amprenavir plusz Kaletra adagolási rendhez megnöveli a lopinavir C_{min} értékeket, de az amprenavir C_{min} értékeket nem emeli. Nem adható dózisaajánlás amprenavir és Kaletra együttdadásához, de gondos monitorozás ajánlott, mivel nem ismert ennek a kombinációnak a gyógyszerbiztonsága és hatékonysága.

- **Nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k):**

Zidovudin: amprenavirral történt együttdadásakor a zidovudin AUC és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 31%-kal és 40%-kal emelkedett. Az amprenavir AUC és C_{max} értéke nem változott. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha zidovudint amprenavirral kombinációban adnak.

Lamivudin: amprenavirral történt együttdadás során sem a lamivudin, sem az amprenavir AUC vagy C_{max} értéke nem változott. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha lamivudint amprenavirral kombinációban adnak.

Abakavir: amprenavirral történt együttdadásakor az abakavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke nem változott. Ugyanakkor az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 29%-kal, 27%-kal, illetve 47%-kal emelkedett. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha abakavirt amprenavirral kombinációban adnak.

Didanozin: az amprenavir és didanozin együttdadásakor farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. Ennek ellenére, mivel a didanozin antacidot tartalmaz, a két szer bevétele között legalább egy óra eltérés ajánlott (lásd lejjebb Antacidok).

- **Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k):**

Efavirenz: felnőttekben az efavirenz kb. 40%-kal csökkentette az amprenavir C_{max} , AUC és $C_{min,ss}$ értékeit. Ha az amprenavirt ritonavirrel kombinációban adják, az efavirenz hatását ellensúlyozza a ritonavir farmakokinetikai jellegű hatásfokozó tulajdonsága. Ezért, ha az efavirenzet amprenavirral (naponta kétszer 600 mg) és ritonavirrel (naponta kétszer 100 mg) kombinációban adják, adagmódosításra nincs szükség.

Továbbá, ha az efavirenzet amprenavirral és nelfinavirrel kombinációban adják, egyik szer adagját sem kell módosítani.

Amprenavirral és szakinavirrel kombinált efavirenz kezelés nem javasolt, mivel mindkét proteáz-inhibitor expozíciója csökkenne.

Amprenavir, egy másik proteázgátló és efavirenz együttdadására vonatkozóan gyermekeknek nem adható dózisaajánlás. Ezen kombinációk adását májelegtelenség esetén kerülni kell.

Nevirapin: a nevirapin többi proteázgátlóra gyakorolt hatása és a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a nevirapin csökkentheti az amprenavir szérumkoncentrációját.

Delavirdin: a delavirdin AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 61%-kal, 47%-kal, ill. 88%-kal csökkent, ha amprenavirral adták. Az amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 130%-kal, 40%-kal, ill. 125%-kal nőtt.

Nem adható dózisajánlás az amprenavir és a delavirdin együttadásához. Ha ezeket a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazzák, óvatosság tanácsos, mivel csökkenhet a delavirdin hatékonysága, a csökkent és esetleg szubterápiás plazmakoncentrációk miatt.

Nem adható dózisajánlás amprenavir, kis dózisu ritonavir és delavirdin együttadásához. Ha ezeket a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazzák, óvatosság szükséges és gondos klinikai és virológiai monitorozást kell végezni, mivel nehéz megjósolni az amprenavir és ritonavir kombináció hatását a delavirdinre.

Antibiotikumok/gombaellenes szerek

Rifabutin: amprenavirral történt együttadásakor a rifabutin plazma AUC értéke 193%-kal emelkedett, és gyakoribbak lettek a rifabutinnal összefüggő mellékhatások. A rifabutin plazmaszintjének emelkedését valószínűleg az okozza, hogy az amprenavir gátolja a rifabutin CYP3A4 enzimén történő metabolizmusát. Amennyiben az Agenerase és az rifabutin együttadása klinikailag szükséges, a rifabutin adagját legalább a felére ajánlatos csökkenteni, bár klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Ha ritonavirt is adnak egyidejűleg, a rifabutin koncentrációk nagyobb mértékben emelkedhetnek.

Klaritromicin: amprenavirral történt együttadásakor a klaritromicin AUC és C_{min} értékei nem változtak, a C_{max} 10%-kal csökkent. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 18%-kal, 39%-kal, illetve 15%-kal emelkedett. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha klaritromicint amprenavirral kombinációban adnak.

Eritromicin: az Agenerase és az eritromicin együttadására vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek, azonban a két gyógyszer együttadásakor mindkét szer plazmaszintje emelkedhet.

Ketokonazol/itakonazol: csak amprenavirral történt együttadásakor a ketokonazol AUC- és C_{max} -értéke a felsorolás sorrendjében 44%-kal, illetve 19%-kal emelkedett. Az amprenavir AUC és C_{max} értéke 31%-kal emelkedett, illetve 16%-kal csökkent. Az itakonazol koncentrációk várhatóan ugyanolyan módon emelkednek, mint a ketokonazol esetében. Semelyik gyógyszer adagját sem szükséges változtatni, ha ketokonazol vagy itakonazol amprenavirral kombinációban adnak. Együtt adva 700 mg fozamprenavirt és 100 mg ritonavirt naponta kétszer, és 200 mg ketokonazol naponta egyszer, a ketokonazol plazma C_{max} -értéke 25%-kal emelkedett, az AUC(0- τ) pedig 2,69-szeresére nőtt ahhoz az értékhez képest, amelyet 200 mg ketokonazol fozamprenavir és ritonavir együttadása nélkül történő, naponta egyszeri alkalmazása esetén mértek. Az amprenavir C_{max} -, AUC- és C_{min} -értékek nem változtak. Amikor a Agenerase-t ritonavirral együtt adják, magas (> 200 mg/nap) ketokonazol vagy itakonazol adagok alkalmazása nem ajánlott.

Egyéb lehetséges kölcsönhatások

Az alábbiakban felsorolt egyéb gyógyszerek, köztük a CYP3A4 szubsztrátjai, inhibitorai vagy induktorai, Agenerase-zal együttadva azzal kölcsönhatásba léphetnek. Ezeknek a lehetséges kölcsönhatásoknak a klinikai jelentősége nem ismert és nem vizsgálták. A betegeket éppen ezért az ilyen gyógyszerekkel összefüggő toxikus reakciók észlelése miatt megfigyelés alatt kell tartani, ha ezeket az Agenerase-zal kombinációban alkalmazzuk.

Antacidok: a többi proteázgátlóval szerzett tapasztalatok alapján antacidok és Agenerase egyidejű bevétele nem ajánlott, mivel azok befolyásolhatják az amprenavir felszívódását. Az antacidok és az Agenerase bevétele között legalább egy óra eltérés ajánlott.

Antikonvulzív hatóanyagok: az ismerten enziminduktor antikonvulzív hatóanyagok (fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin) egyidejű alkalmazása amprenavirral, az amprenavir plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti. Ezeknek a kombinációknak az alkalmazása során óvatosság szükséges, és a terápiás koncentrációk monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont).

Kalciumcsatorna-blokkolók: az amprenavir megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók, így az amlodipin, diltiazem, felodipin, izradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin és verapamil szérumkoncentrációját, ami ezen szerek hatásának és toxicitásának fokozódását eredményezheti.

Erectilis dysfunctio gyógyszerei: a többi proteázgátlóval szerzett tapasztalatok alapján óvatosan kell eljárni, ha Agenerase-zal kezelt betegek PDE5 inhibitorokat (pl. szildenafil és vardenafil) kapnak. Egyidejű alkalmazásuk Agenerase-zal jelentősen megnövelheti a PDE5 inhibitorok plazmakoncentrációját, és az azokkal kapcsolatos mellékhatások, köztük a hypotensio, látászavarok és priapismus, gyakorisága növekedhet (lásd 4.4 pont).

Flutikazon-propionát (kölcsonhatás ritonavirrel): egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatban, a naponta kétszer adott 100 mg ritonavir kapszula és (naponta négyszer adott) 50 µg intranazális flutikazon-propionát 7 napig történő együttdása a flutikazon-propionát vérszintjét szignifikánsan megemelte, míg az intrinsic kortizol-szintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum mellett 82-89%). Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belelegzésekor. Szisztémás kortikoszteroid hatásokat jelentettek, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót, ritonavir és inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionát kezelésben részesülő betegeken, és ez más a P4503A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budezonid) esetében is előfordulhat. Ennek következtében Agenerase, ritonavir és ezen glükokortikoidok együttdása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). Szükséges lehet a glükokortikoid adagjának csökkentése a lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett, vagy egy olyan glükokortikoidra történő áttérés, mely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). Ezen felül a glükokortikoid kezelést az adagok fokozatos csökkentésével hosszabb idő alatt lehet megszüntetni. A magas szisztémás flutikazon vérszint hatása a ritonavir plazma szintjére nem ismert.

HMG-CoA reduktáz gátlók: azoknak HMG-CoA reduktáz gátlóknak, melyek metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, így a lovasztatinnak és szimvasztatinnak, valószínűleg jelentősen megemelkedik a plazmakoncentrációja, amikor Agenerase-zal együtt adják. Mivel a HMG-CoA reduktáz gátlók megemelkedett koncentrációban myopathiát, így rhabdomyolysist okozhatnak, ezen gyógyszerek kombinálása Agenerase-zal nem ajánlott. Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A4-től. Ha Agenerase-zal adják, a lehető legkisebb atorvasztatin dózist kell alkalmazni. A pravasztatin és fluvasztatin nem a CYP3A4-en metabolizálódik, és proteázgátlókkal nem várható kölcsönhatás. Ha HMG-CoA reduktáz gátló kezelés javallt, pravasztatin vagy fluvasztatin választandó.

Immunszuppresszív szerek: az immunszuppresszívumok terápiás koncentrációjának gyakori monitorozása ajánlott addig, amíg a szintek stabilizálódnak, mivel a ciklosporin, a rapamicin és a takrolimus plazmakoncentrációi megemelkedhetnek amprenavirrel történő egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont).

Midazolám: a midazolám nagymértékben metabolizálódik a CYP3A4 enzimen. Együttdása esetén Agenerase-zal, ritonavirrel vagy anélkül, jelentősen megnövekedhet ennek a benzodiazepinnek a koncentrációja. Az Agenerase és benzodiazepinek együttdásával nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Más CYP3A4 inhibitorokra vonatkozó adatok alapján várható, hogy a midazolám plazmakoncentrációja szájon át történő adása esetén lényegesen magasabb. Ezért az Agenerase nem adható együtt per os adott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg Agenerase és parenterális midazolám együttdása esetén óvatosság szükséges. Parenterális midazolám és más proteázgátlók egyidejű alkalmazására vonatkozó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmaszintje 3-4-szeresére növekedhet. Ha a ritonavirrel vagy anélkül adott Agenerase-t parenterális midazolámmal egyidejűleg alkalmazzák, ezt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ahol

légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio esetén a beteg gondos klinikai megfigyelése és megfelelő orvosi ellátása biztosítható. Mérlegelni kell a midazolám adagjának módosítását, különösen, ha nem csak egyetlen midazolám dózist alkalmaznak.

Metadon és ópiátszármazékok: amikor a metadont amprenavirral adták együtt, az aktív metadon enantiomer (R-enantiomer) C_{max} és AUC értéke a felsorolás sorrendjében 25%-kal, ill. 13%-kal csökkent, míg az inaktív metadon enantiomer (S-enantiomer) C_{max} AUC és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 48%-kal, 40%-kal, ill. 23%-kal lett alacsonyabb. Amikor a metadont amprenavirral adják együtt, a beteget meg kell figyelni, nem jelentkeznek-e ópiát-elvonási tünetek, különösen ha kis dózisu ritonavirt is kapott.

Összevetve egy korábbi, nem illesztett kontrollcsoporttal, a metadon és az amprenavir együttadása a szérumban amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értékének 30%-os, 27%-os, ill. 25%-os csökkenését eredményezte a felsorolás sorrendjében. Az amprenavir adagjának módosításához amprenavir és metadon együttadása esetén nem adható jelenleg dózisajánlás, a nem illesztett, korábbi kontrollok adatainak velejő megbízhatatlansága miatt.

Orális antikoagulánsok: az International Normalised Ratio fokozott monitorozása javasolt abban az esetben, amikor az Agenerase-t warfarinnal vagy más orális antikoagulánssal adják, tekintettel azok antitrombotikus hatásának lehetséges csökkenésére vagy növekedésére (lásd 4.4 pont).

Szteroidok: az ösztrogének és a progesztogének kölcsönhatásba léphetnek az amprenavirral. A jelenlegi ismeretek alapján azonban a kölcsönhatás jellege nem határozható meg. 0,035 mg etinilösztadiol és 1,0 mg noretiszteron egyidejű adagolása az amprenavir AUC és C_{min} 22%-os, ill. 20%-os csökkenését eredményezte a felsorolás sorrendjében, míg a C_{max} nem változott. Az etinilösztadiol C_{min} értéke 32%-kal nőtt, míg a noretiszteron AUC és C_{min} 18%-kal, ill. 45%-kal emelkedett. A szülőképes nők esetében egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott. Ha ritonavirt is adnak egyidejűleg, a hormonális fogamzásgátló koncentrációját nem lehet előre megbecsülni, ezért egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása is ajánlatos.

Triciklikus antidepresszánsok: a triciklikus antidepresszánsok terápiás és nemkívánatos hatásainak gondos monitorozása ajánlott, ha azokat (pl. a dezipramint és a nortriptilint) egyidejűleg alkalmazzák Agenerase-zal (lásd 4.4 pont).

Paroxetin: A paroxetin plazmakoncentrációja jelentősen csökkenhet, ha amprenavirral és ritonavirral együtt alkalmazzák. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa továbbra sem ismert. Korábbi összehasonlítás alapján a paroxetin nem változta meg az amprenavir farmakokinetikai paramétereit. Ezért, ha a paroxetint Agenerase-zal és ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák, az ajánlott eljárás a paroxetin dózisának az antidepresszív válasz klinikai értékelése alapján történő beállítása. Továbbá azoknál a stabil paroxetin dózison lévő betegeknél, akik elkezdik az Agenerase- és ritonavir-kezelést, ellenőrizni kell az antidepresszív választ.

Egyéb anyagok: egyes hatóanyagok plazmakoncentrációja az amprenavir hatására megnövekedhet. Ezek közé tartoznak többek között a klozapin, a cimetidín, a dapszon és a loratadín. Egyes anyagok (pl. a (szisztémásan adott) lidokain és a halofantrín) Agenerase-zal adva súlyos nemkívánatos hatásokat okozhatnak. Együttes alkalmazásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség: nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az amprenavir alkalmazásáról terhes nők esetében. Állatkísérletekben reprodukív toxicitás mutatkozott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális rizikó ismeretlen.

Terhesség alatt a készítmény csak a várható előnyöknek és a magzat várható veszélyeztetésének gondos mérlegelése után adható.

Szoptatás: patkányok tejében találtak amprenavir-származékot, de az nem ismeretes, hogy az amprenavir kiválasztódik-e az anyatejbe. Vemhes patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatban, amelynek során az adagolás a méhben való megtapadástól a szoptatás végéig terjedt, a szoptatás alatt az utódokon lassabb testsúlynövekedést tapasztáltak. Az anyaállatok szisztémás expozíciója hasonló volt az ajánlott adag bevitelét követő humán expozícióhoz. Az utódok további fejlődését, beleértve a termékenységet és a reprodukciós teljesítményt, nem befolyásolta az anyák amprenavir kezelése.

Ezért ajánlatos, hogy az amprenavir kezelésben részesülő anyák ne szoptassák csecsemőiket. Ezen túlmenően a HIV-fertőzött nőknek a HIV átvitelének elkerülése érdekében egyáltalán nem ajánlott, hogy szoptassák gyermekeiket.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Agenerase gyógyszerbiztonságát különböző antiretrovirális készítményekkel kombinációban tanulmányozták, ellenőrzött klinikai vizsgálatokban, 4 évesnél idősebb gyermekek és felnőtteken. Az Agenerase kezeléssel összefüggőnek tekintett mellékhatások gastrointesztinalis tünetek, kiütések és orális/periorális paraesthesia voltak. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, a kezelés kezdetén jelentkezett, és csak ritkán korlátozta a kezelést. Számos mellékhatás esetében nem tisztázott, hogy ezek az Agenerase-zal, a HIV kezelésére használt egyéb gyógyszerkészítménnyel függenek-e össze, vagy a betegség előrehaladásának a következményei.

Gyermekekben a gyógyszerbiztonsági jellemzők hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz.

A nemkívánatos reakciók az alábbiakban a MedRA szervrendszer szerinti osztályozása és a gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági besorolások:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$

Az alábbi gyakorisági besorolás alapját a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni terápiás adatok képezik.

A legtöbb alább felsorolt nemkívánatos esemény két klinikai vizsgálatból származik (PROAB3001, PROAB3006), PI kezelésben még nem részesült betegekkel, akik naponta kétszer 1200 mg Agenerase-t kaptak. Feltűntetésre kerülnek a (2-4-es fokozatú) mellékhatások, amelyeket a vizsgálatok a vizsgálati gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak jelentettek, és amelyek a betegek > 1%-ában fordultak elő, ugyanúgy, mint a 3-4 fokozatú, a kezelés alatt kialakuló laboratóriumi eltérések. Megjegyzendő, hogy az összehasonlító csoportok háttéradatai nincsenek figyelembe véve.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Hypercholesterinaemia
Gyakori:	Emelkedett trigliceridszintek, emelkedett amilázszint, rendellenes zsíreloszlás, anorexia
Nem gyakori:	Hyperglykaemia

Emelkedett trigliceridszinteket, emelkedett amilázszintet és hyperglykaemiát (3-4-es fokozatú) elsősorban olyan betegekben észleltek, akiknél a kiindulási értékek is kórosak voltak.

A koleszterinszint emelkedés mértéke 3-4-es fokozatú volt.

HIV betegekben a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia), beleértve a végtagokon és az arcon a bőr alatti zsír csökkenését, az intraabdominalis és visceralis zsírgyarapodást, a mellkasi hypertrophiát és a dorsocervicalis zsírfelhalmozódást (bőlénypúp).

A zsíreloszlási zavarok jelei ritkán fordultak elő amprenavirral a PROAB3001 vizsgálatban. Csak egy esetet (bőlénypúp) írtak le a 113, antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült beteg közül (<1%), akik az amprenavirt lamivudin/zidovudin kombinációval kapták együtt, és a kezelés átlagos időtartama 36 hét volt. A PROAB3006 vizsgálatban az előzetes NRTI kezelésben részesült és amprenavirt kapó 245 betegből 7 esetet (3%) írtak le, és 27 esetet (11%) indinavir és különböző NRTI kombinációjával kezelt 241 betegből. A kezelés átlagos időtartama 56 hét volt ($p < 0,001$).

A kombinált antiretrovirális terápiához anyagcserezavarok társultak, úgy mint hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, inzulin rezisztencia, hyperglykaemia és hyperlactataemia (lásd 4.4 pont).

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: Hangulati rendellenességek, depressziós betegségek

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Fejfájás

Gyakori: Orális/periorális paraesthesia, tremor, alvászavarok

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Hasmenés, hányinger, flatulencia, hányás

Gyakori: Hasi fájdalom, hasi diszkomfort, dyspepsiás tünetek, laza széklet

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Gyakori: Emelkedett transzaminázszintek

Nem gyakori: Hyperbilirubinaemia

Emelkedett transzaminázszintek és hyperbilirubinaemia (3-4-es fokozatú) elsősorban olyan betegekben fordultak elő, akiknél a kiindulási értékek is kórosak voltak. A rendellenes májfunkciós értékeket mutató betegek majdnem mindegyike hepatitis B vagy C vírussal is fertőzött volt.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Kiütés

Nem gyakori: Angio-oedema

Ritka: Stevens-Johnson szindróma

A bőrkiütések általában enyhe vagy közepesen súlyos, erythemás vagy maculopapularis eruptiók voltak, viszketéssel vagy anélkül, a kezelés második hetében jelentkeztek és két héten belül spontán megszűntek, az amprenavir kezelés felfüggesztése nélkül. A kiütések gyakoribb előfordulását észlelték olyan betegekben, akik az amprenavirt efavirenzzel kombinációban kapták. Súlyos vagy életveszélyes bőrreakciók is előfordultak amprenavirral kezelt betegekben (lásd 4.4 pont).

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Proteázgátlókkal kezelteknél, elsősorban a nukleozid-analógokkal történt kombináció esetén, emelkedett CPK, myalgia, myositis és ritkán rhabdomyolysis fordult elő.

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: Fáradtság

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel (lásd 4.4 pont).

PI kezelésben már részesült betegekben, akik naponta kétszer 600 mg Agenerase kapszulát és kis dózisú ritonavirt – 100 mg naponta kétszer – kaptak, a nemkívánatos hatások (2-4-es fokozat) és 3/4-es fokozatú laboratóriumi rendellenességek hasonlóak voltak azokhoz, melyeket csak Agenerase-zal önmagában megfigyeltek, kivéve az emelkedett trigliceridszinteket és az emelkedett CPK szinteket, melyek nagyon gyakoriak voltak az Agenerase-t és kis dózisú ritonavirt kapó betegeknel.

4.9 Túladoolás

Az Agenerase túladoolásáról korlátozott számú jelentés áll rendelkezésre. Ha túladoolás történik, a beteget meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e a toxicitás tünetei (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni. Mivel az amprenavir nagymértékben kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel csökkenthető az amprenavir vérszintje.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: proteáz-inhibitor; ATC kód: J05A E05

Hatásmechanizmus

Az amprenavir a HIV-1 proteáz kompetitív inhibitora. Az amprenavir a HIV-1 proteáz aktív centrumához kötődik, és ezáltal megakadályozza a virális gag és gag-pol poliprotein prekurzorok képződését, miáltal éretlen, nem fertőző vírusrészecskék jönnek létre. A fozamprenavirral kapcsolatban megfigyelt *in vitro* antivirális aktivitás a nyomokban jelenlévő amprenavirnak köszönhető.

In vitro antivirális aktivitás

Az amprenavir *in vitro* antivirális aktivitását HIV-1 IIIB-vel szemben értékelték, mind akután, mind krónikusan fertőzött lymphoblast sejtvonalon (MT-4, CEM-CCRF, H9) és perifériás vérből származó lymphocytákon. Az 50%-os inhibitoros amprenavir koncentráció (IC₅₀) 0,012 és 0,08 µM között volt az akután, és 0,41 µM volt a krónikusan fertőzött sejtekben (1 µM = 0,50 µg/ml). Az amprenavir *in vitro* HIV-1 elleni aktivitása és a HIV-1 replikáció gátlása közötti összefüggést emberben még nem állapították meg.

Rezisztencia

In vitro

Az amprenavirral szemben csökkentett érzékenységű HIV-1 izolátumokat válogattak ki *in vitro* tenyésztési sorozatokon végzett vizsgálatokban. A csökkent amprenavir érzékenység azokkal a vírusokkal volt kapcsolatos, amelyek I50V vagy I84V vagy V32I+I47V vagy I54M mutációkat fejlesztettek ki.

In vivo

a) Antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegek

(Figyelem: az Agenerase alkalmazása nincs jóváhagyva antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegeknél)

Különböző gyógyszerkombinációkat vizsgáltak az amprenavir/fozamprenavir fejlesztési programok során, ritonavir hozzáadásával vagy anélkül. A virológiai szempontból sikertelen minták analízise a fentemlített gyógyszerkombinációk esetén 4 fő rezisztencia-útvonalat határozott meg: V32I+I47V, I50V, I54L/M és I84V.

Amikor antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeket kezeltek a jelenleg jóváhagyott dózisokban fozamprenavir/ritonavirral, csakúgy, mint egyéb ritonavirral támogatott proteázgátló kezelések esetén, az említett mutációkat nem gyakran észlelték. Az ESS100732 vizsgálatban a vizsgált 434, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, és naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt és 100 mg ritonavirt kapó beteg közül 16-nál tapasztaltak sikertelen virológiai választ a vizsgált 48. hetére, 14 izolátum genotipizálásával. A 14 izolátumból 3 bizonyult proteáz-rezisztens mutációnak. A három izolátum mindegyikében csupán egy rezisztencia-mutációt figyeltek meg: K20K/R, I54I/L és I93I/L.

A vizsgálatba bevont, PI-kezelésben még nem részesült 59 gyermekgyógyászati beteg közül 14 nem mutatott virológiai választ, és a közülük 13-ból származó minták genotípus-analízise a felnőttekhez hasonló rezisztencia-mintázatot igazolt.

b) PI-kezelésben már részesült betegek

Amprenavir

A PI-kezelésben már részesült betegeken végzett PRO30017 vizsgálatban (naponta kétszer 600 mg amprenavir és 100 mg ritonavir az A és B alvizsgálatban, 80, ill. 37 beteg bevonásával) virológiai sikertelenség esetén a következő mutációk alakultak ki: 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 és I93L/M.

Fozamprenavir

A PI-kezelésben már részesült betegeken végzett APV30003 és az annak kiterjesztését jelentő APV30005 vizsgálatban (700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir naponta kétszer: n=107) virológiai választ nem mutató betegeken a következő mutációk alakultak ki 96 hét alatt: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V és L90M.

Az APV20003 és APV29005 gyermekgyógyászati vizsgálatban 67, korábban PI-kezelésben részesült beteget kezeltek fozamprenavir/ritonavir kombinációval, és 22 virológiailag sikertelen izolátum genotipizálásával 9 betegnél találtak a kezelés következtében kialakult proteáz-mutációt. A mutációs profil hasonló volt, mint amit a korábban PI-kezelésben részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt felnőtteknél írtak le.

A genotípus rezisztencia teszteken alapuló elemzések

Genotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan személyeknél, akikből PI-rezisztens

izolátumokat nyertek. A fozamprenavirral/ritonavirral kapcsolatban jelenleg (2006. július) elfogadott ANRS AC-11 algoritmus úgy határozza meg a rezisztenciát, hogy jelen van a V32I+I47A/V vagy a I50V mutáció, vagy a következő mutációk közül legalább négy: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V és L90M, ami a ritonavirral adott fozamprenavirral szemben fokozott fenotípusos rezisztenciával, és a virológiai válasz valószínűségének csökkenésével (rezisztencia) is jár. Az egyes mutációk és mutáció minták jelentőségével kapcsolatban levonható következtetések a további adatok birtokában változhatnak, és a rezisztencia tesztek eredményeinek elemzése során ajánlatos az elfogadott interpretációs rendszerek tanulmányozása.

A fenotípusos rezisztencia teszteken alapuló elemzések

Klinikailag validált fenotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók a genotípus adatokkal összefüggésben az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan betegeknek, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A rezisztencia tesztelésével foglalkozó diagnosztikai cégek olyan klinikai fenotípusos határértékeket („cut-off”) fejlesztettek ki az FPV/RTV-re, amelyek révén interpretálhatók a rezisztencia vizsgálatok eredményei.

Keresztrezisztencia

Az amprenavirral szemben csökkentett érzékenységű HIV-1 izolátumokat válogattak ki *in vitro* tenyésztési sorozatokon végzett vizsgálatokban. A csökkent amprenavir-érzékenység azokkal a vírusokkal volt kapcsolatos, amelyek I50V vagy I84V vagy V32I+I47V vagy I54M mutációkat fejlesztettek ki. Ennek az amprenavir iránt csökkent érzékenységet mutató négy genetikai mintának mindegyike okoz némi keresztrezisztenciát a ritonavirral szemben, de általában megmarad az érzékenység indinavirra, nelfinavirra és szakinavirra. Jelenleg vannak adatok az amprenavir és egyéb proteázgátlók közötti keresztrezisztenciára, mind a 4 fozamprenavir rezisztencia típusra vonatkozóan, önmagában vagy más mutációkkal együtt vizsgálva. Huszonöt, antiretrovirális kezelésben még nem részesült és fozamprenavirt tartalmazó terápiával sikertelenül kezelt beteg (akik közül egy már a kiinduláskor rezisztenciát mutatott a lopinavirral és szakinavirral, egy másik pedig tipranavirral szemben) adatai alapján, az amprenavirral kapcsolatos rezisztencia kialakulási útvonalakon korlátozott keresztrezisztencia jön létre az alábbiakkal szemben: atazanavir/ritonavir (25 izolátumból háromban), darunavir/ritonavir (25 izolátumból négyben), indinavir/ritonavir (25 izolátumból egyben), lopinavir/ritonavir (24 izolátumból háromban), szakinavir (24 izolátumból háromban) és tipranavir/ritonavir (24 izolátumból négyben). Ugyanakkor az amprenavir megtartja aktivitását néhány, más PI-kre rezisztens izolátummal szemben, és a megmaradó aktivitás az izolátumban található proteáz rezisztencia mutánsok számától és típusától függ.

A kulcsjelentőségű PI-rezisztencia mutációk számát jelentősen növeli a PI tartalmú sikertelen kombinációs kezelés folytatása. Az eredménytelen terápia korai megszakítása javasolt, hogy csökkentjük a többszörös mutánsok felhalmozódását, ami a későbbi terápia váltás esetén hátrányos lehet.

Az amprenavir és a reverz-transzkriptáz gátlók között nem valószínű a keresztrezisztencia kialakulása, mivel a célezimek nem azonosak.

Az Agenerase alkalmazása monoterápiában nem ajánlott, a gyorsan kialakuló vírus rezisztencia veszélye miatt.

Klinikai tapasztalatok:

PI-kezelésben már részesült felnőttek, megerősített Agenerase-kezelés

A naponta kétszer 100 mg ritonavirral kombinációban adott Agenerase hatásossága igazolásának alapját a PRO30017 vizsgálat képezi, amely randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban az olyan, PI-kezelésben már részesült felnőttek, akik kezelése virológiailag eredménytelen volt (vírusterhelés ≥ 1000 kópia/ml), vagy Agenerase-t kaptak (600 mg, naponta kétszer) ritonavirral kombinációban

(100 mg, naponta kétszer), valamint nukleozid-analógokat, vagy pedig egy standard kezelésként alkalmazott (standard of care – SOC) PI-t szedtek, leginkább kis dózisu ritonavirral (RTV) támogatva.

Százhatvanhárom (163) beteget, akikben a vírusok Agenerase-ra, legalább még egy PI-re és legalább egy NRTI-re érzékenyek voltak, vontak be a PRO30017 A alvizsgálatba. Az elsődleges elemzés során értékelték az APV/r „nem rosszabb, mint” (non-inferiority) hatását az SOC PI-csoporthoz képest, figyelembe véve a plazma vírusterhelés (HIV-1 RNS) időszerint súlyozott átlagos változását a kiindulási értékhez (AAUCMB) képest a 16. héten, egy, a „nem rosszabb, mint” hatásosságra vonatkozó határérték (0,4 log₁₀ kópia/ml) alkalmazásával.

Eredmények a 16. héten

	Amprenavir/ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Szakvinavir / RTV(20%)	Különbség a kezelések közt
<i>Kindulási jellemzők</i>			
Átlagos HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml) (tartomány)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Medián CD4 (sejtszám/ml) (tartomány)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Előzetesen szedett PI-k száma [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
PI primer mutációk ¹ medián száma	1,0 (0-2 között)	1,0 (0-2 között)	
Előzetesen szedett NRTI-k száma [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Eredmények^a</i>			
Átlagos plazma HIV-1 RNS AAUCMB (log ₁₀ kópia/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plazma HIV-1 RNS 400 kópia/ml alatt (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Beválasztás szerinti (Intent To Treat – kezelésbe vont, exponált) populáció: obszervációs elemzés

^b Átlagos rétegzett különbség (mean stratified difference)

^c 95%-os konfidencia intervallum

¹ A primer mutációk - az IAS USA szerint definiálva az eredeti elemzés idején – a következők voltak: 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Többféle retrovírus-ellenes kezelésben részesült gyermekek, nem támogatott Agenerase

A nem támogatott Agenerase hatásossága igazolásának alapját két, nem kontrollós klinikai vizsgálat képezi, amelyekbe 288 HIV-fertőzött, 2-18 éves korú gyermeket vontak be, akik közül 152 már részesült PI-kezelésben. A vizsgálatokban az Agenerase belsőleges oldatot és kapszulát értékelték, naponta háromszor 15 mg/kg, naponta háromszor 20 mg/kg, naponta kétszer 20 mg/kg és naponta kétszer 22,5 mg/kg-os adagolással, bár a legtöbben naponta kétszer 20 mg/kg-ot kaptak. Azok, akik

legalább 13 évesek voltak, és testtömegük legalább 50 kg volt, naponta kétszer 1200 mg Agenerase-t kaptak. Kis dózisu ritanavirt nem adtak egyidejuleg, tovabb a PI-kezelésben már részesült személyek többsége előzőleg már kapott legalább egy (78%) vagy két (42%) NRTI-t azok közül, amelyeket együtt adtak az Agenerase-zal. A 48. héten a beválasztottak kb. 25%-ánál volt a plazma HIV-1 RNS <10 000 kópia/ml és 9%-ánál <400 kópia/ml, a kiindulási CD4+ sejttszámtól való medián eltérés pedig 26 sejt/mm³ (n=74).

Ezen adatok alapján óvatosan kell mérlegelni a támogatás nélküli Agenerase várható előnyeit PI-kezelésben már részesült gyermekek terápiájának optimalizálásakor.

Gyermekeknél a támogatott Agenerase hatásosságára vonatkozóan nincsenek adatok.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: az amprenavir szájon át bevéve gyorsan és jól felszívódik. Az abszolút biohasznosulás nem ismert, mivel terápiás célra megfelelő intravénás gyógyszerformája nincs. Az orálisan adott, jelzett amprenavir adag kb. 90%-a jelent meg a vizeletben és a székletben, főként mint amprenavir metabolit. A per os bevételt követően az amprenavir maximális szérumszintjének eléréséhez szükséges átlagos idő (t_{max}) 1-2 óra között van a kapszula esetében, és 0,5-1 óra a belsőleges oldatnál. 10-12 óra múlva egy második csúcsot is megfigyeltek, amely vagy késleltetett abszorpcióval vagy enterohepatikus körforgással magyarázható.

Terápiás adagok (napi kétszer 1200 mg) esetén az amprenavir átlagos maximális steady state koncentráció (C_{max}) értéke a kapszula esetében 5,36 µg/ml (0,92-9,81), és a minimum steady state koncentráció (C_{min}) 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Az átlagos AUC érték a 12 órás adagolási intervallum alatt 18,46 µg.óra/ml (3,02-32,95) volt. Az 50 mg-os és a 150 mg-os kapszulák bioegyenértékűek voltak. Azonos dózisok esetén a belsőleges oldat biohasznosulása kisebb, mint a kapszuláé: AUC értéke kb. 14%-kal, míg a C_{max} értéke 19%-kal alacsonyabb (lásd 4.2 pont).

Az amprenavir AUC és C_{min} értéke 64%-kal, illetve 508%-kal emelkedett, a C_{max} pedig 30%-kal csökkent, amikor ritanavirt (100 mg naponta kétszer) adtak együtt amprenavirral (600 mg naponta kétszer), azokhoz az értékekhez képest, melyeket naponta kétszer 1200 mg amprenavir adagokkal értek el.

Bár az amprenavir étkezéssel együtt történő bevétele az amprenavir AUC értékét 25%-kal csökkenti, nem befolyásolja az amprenavir plazmakoncentrációját 12 órával a bevétel után (C_{12}). Ezért, bár az étkezés befolyásolta a felszívódás mértékét és sebességét, a steady state állapot $C_{min,ss}$ értékére nem volt hatással.

Megoszlás: a látszólagos megoszlási térfogat kb. 430 liter (6 l/kg, 70 kg-os testtömeeggel számolva), ez nagy megoszlási térfogatra utal és arra, hogy az amprenavir szabadon penetrál a szövetekbe a szisztémás keringésből. Az amprenavir koncentrációja a cerebrospinális folyadékban nem éri el a plazmakoncentráció 1%-át.

In vitro vizsgálatokban az amprenavir fehérjekötődése kb. 90%-volt. Az amprenavir elsődlegesen az alfa₁ savas-glikoproteinhez (AAG), de az albuminhoz is kötődik. Az antiretrovirális terápia során az AAG koncentrációjának csökkenése volt tapasztalható. Ez a változás csökkenti a plazma összhatóanyag koncentrációját, azonban a kötetlen amprenavir mennyisége, amely a hatékony részt jelenti, valószínűleg változatlan. Annak ellenére, hogy a szabad hatóanyag abszolút koncentrációja változatlan marad, a szabad hatóanyag aránya az összhatóanyag koncentrációjával együtt változik a steady state állapot $C_{max,ss}$ és $C_{min,ss}$ értéke között az adagolási intervallum alatt. Ez az összes hatóanyag látszólagos megoszlási térfogatát is megváltoztatja, de a szabad hatóanyag megoszlási térfogata nem változik.

Elsődlegesen az AAG-hoz kötődő gyógyszerekkel a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló klinikai jelentőségű kölcsönhatások nem voltak megfigyelhetők. Ezért amprenavirral a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölcsönhatásnak kicsi a valószínűsége.

Metabolizmus: az amprenavirt elsődlegesen a máj metabolizálja, és a vizelettel 3%-nál kevesebb választódik ki változatlan formában. A metabolizmust elsősorban a citokróm P450 CYP3A4 enzim végzi. Az amprenavir a CYP3A4 szubsztrátja és inhibitora. Ezért óvatosan kell eljárni, ha az Agenerase-t olyan gyógyszerekkel adjuk együtt, melyek a CYP3A4 enzim induktorai, inhibitorai vagy szubsztrátjai (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Elimináció: az amprenavir plazma eliminációs felezési ideje 7,1–10,6 óra. Az amprenavir felezési ideje a plazmában növekszik, ha az Agenerase kapszulákat ritonavirrel együtt adják. Az orálisan adott többszöri amprenavir adagokat (napi kétszer 1200 mg) követően nem tapasztaltak jelentős gyógyszer-kumulációt. Az amprenavir eliminációja elsődlegesen a máj-metabolizmus útján történik, és kevesebb, mint 3 %-a ürül változatlan formában a vizelettel. A vizeletben megjelenő metabolitok és a változatlan amprenavir együttesen a bevitt amprenavir adag 14%-át teszik ki, míg kb. 75% a széklettel távozik.

Különleges betegcsoportok:

Gyermek betegek: az amprenavir farmakokinetikája gyermekekben (4 éves életkorban és e felett) azonos a felnőttekével. A napi kétszer 20 mg/kg és a napi háromszor 15 mg/kg adagok az Agenerase kapszulákból, azonos plazmakoncentrációt biztosítottak a felnőttek napi kétszer 1200 mg-os adagjával. Az Agenerase belsőleges oldatból az amprenavir biohasznosulása 14%-kal kisebb, mint a kapszulából. Ezért az Agenerase kapszulát és az Agenerase belsőleges oldatot nem lehet egymással felcserélni csupán a hatóanyagtartalom mg/mg alapon történő átszámításával.

Időskorúak: az amprenavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.

Vesekárosodás: vesekárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat. Az amprenavir terápiás adagjának kevesebb, mint 3%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A vesekárosodás ezért csak minimálisan befolyásolja az amprenavir eliminációját, és nem szükséges a kezdő adag módosítása. A ritonavir renalis clearance-e ugyancsak elhanyagolható, ezért a vesekárosodás hatása az amprenavir és a ritonavir kiválasztására valószínűleg minimális.

Májkárosodás: közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az amprenavir farmakokinetikája jelentősen megváltozik. Az AUC érték közel háromszorosára nőtt mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél és négyszeresére nőtt a súlyos májkárosodásban esetén. A clearance az AUC-val arányosan szintén csökkent. Ezért ezen betegek adagjait csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). Ez az adagolási rend olyan amprenavir szinteket eredményez, melyek hasonlóak az egészséges önkéntesekben elérthez, naponta kétszer 1200 mg adása esetén, ritonavir egyidejű adagolása nélkül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokon és egereken végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokban jóindulatú hepatocellularis adenomákat észleltek a hímekben olyan expozíciós szinteknél, melyek 2,0-szorosát (egerek) vagy 3,8-szorosát (patkányok) jelentették az emberben elértnek, naponta kétszer 1200 mg önmagában adott amprenavir után. Hím egerekben elváltozott hepatocellularis gócot találtak olyan adagok esetén, melyek legalább 2,0-szorosai voltak a humán terápiás expozíciónak.

A hepatocellularis carcinoma előfordulása minden amprenavirral kezelt hím egércsoportban magasabb volt. Ugyanakkor ez a gyakoriság nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a kontroll hím egerektől, a megfelelő tesztekben. Az ezen vizsgálatokban megjelent hepatocellularis adenomák és carcinomák kialakulásának mechanizmusát nem derítették fel, és az észlelt hatások jelentősége emberre nézve bizonytalan. Azonban a klinikai vizsgálatok és a forgalmazás utáni alkalmazás humán expozíciós adatai kevés bizonyítékot szolgáltattak ezen észlelések klinikai jelentőségének alátámasztására.

Az amprenavir az *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban nem volt mutagén vagy genotoxikus, beleértve a baktérium reverz mutációt (Ames teszt), az egér lymphoma, a patkány micronucleus tesztet és az emberi lymphocytákon vizsgált kromoszóma elváltozásokat.

Az érett állatokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a klinikailag releváns észrevételek a májat érintő és a gastrointestinalis zavarokra korlátozódtak. A máj-toxicitás tüneteinek a májenzimeknek és a máj tömegének megnövekedése, valamint a szövettani elváltozások, így a májsejt-necrosis, tartoztak. Ez a máj-toxicitás a klinikai alkalmazás során az AST, ALT és az alkalikus foszfatáz aktivitás mérésével ellenőrizhető és kimutatható. Ennek ellenére a klinikai vizsgálatok során sem az Agenerase kezelés alatt, sem annak abbahagyása után nem észleltek jelentős máj-toxicitást.

Az amprenavir nem befolyásolta a fertilitást.

Helyi toxicitási és érzékenységi vizsgálatokat állatokon nem végeztek, de a nyulak szemén enyhe irritációt tapasztaltak.

A négy napos kortól kezelt fiatal állatokon végzett toxicitási vizsgálatok magas mortalitást mutattak mind a kontroll állatoknál, mind az amprenavirral kezeltéknél. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a fiatal állatoknál hiányoznak azok a teljesen kifejlődött anyagcsereutak, amelyek lehetővé teszik az amprenavirnak, ill. a készítmény egyes fontos összetevőinek (pl. propilén-glikol, PEG 400) kiválasztását. Ugyanakkor a PEG 400 okozta anaphylaxiás reakciók lehetősége nem zárható ki. Az Agenerase gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát 4 évesnél fiatalabb gyermekeken eddig még nem állapították meg.

Vemhes egerekben, nyulakban és patkányokban az embrio-foetális fejlődést lényegesen érintő hatások nem voltak. Azonban a terápiás dózis után várható humán értékekhez képest jelentősen kisebb (nyulak), vagy nem szignifikánsan nagyobb (patkányok) szisztémás plazma expozíció esetén számos kisebb változást észleltek mint a thymus megnyúlása és kisebb csontváz-elváltozások, melyek a fejlődés késleltetését jelzik. Nyulakban és patkányokban a placenta tömegének dózisfüggő megnövekedését figyelték meg, ami a placenta funkcióra kifejtett hatást jelzi. Ezért az Agenerase kezelésben részesülő fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt (pl. barrier módszer).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulahéj:

zselatin,
glicerin,
D-szorbit (E420) és szorbitánok oldata,
titán-dioxid,
piros jelölő tinta.

Kapszula tartalma:

D-alfa-tokoferol-polietilén-glikol(1000)-szukcinát (TPGS),
makrogol 400 (PEG 400),
propilén-glikol.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A gyógyszer tartályát jól lezárva kell tartani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, amely 480 kapszulát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/148/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az első engedélyezés dátuma: 2000. október 20.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. november 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Agenerase 150 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg amprenavir kapszulánként.

Segédanyagok:
D-szorbit (E420)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula

Hosszúkás, nem átlátszó, csaknem fehér vagy krémszínű, „GX CC2” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Agenerase, kombinációban adva más antiretrovirális szerekkel, proteázgátlókkal (PI) már kezelt HIV fertőzött felnőttek és 4 évesnél idősebb gyermekek kezelésére javallt. Az Agenerase kapszulát rendes körülmények között kis adagú ritonavirrel kell adni, amely farmakokinetikai úton fokozza az amprenavir hatását (lásd 4.2 és 4.5 pont). Az amprenavir kezelést az egyéni vírusrezisztencia ismeretében és a beteg előzetes antiretrovirális kezelése alapján kell választani (lásd 5.1 pont). A ritonavirrel támogatott Agenerase előnyeit még nem igazolták PI kezelésben még nem részesült betegeken (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elrendelnie.

A betegek figyelmét fel kell hívni a teljes előírt adagolás betartásának a fontosságára.

Az Agenerase per os, táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Az Agenerase belsőleges oldat formában is forgalomban van, gyermekek és a kapszulát lenyelni képtelen felnőttek részére. Az Agenerase belsőleges oldatból az amprenavir biohasznosulása 14%-kal kisebb, mint a kapszula esetében. Ezért az Agenerase kapszulát és az Agenerase belsőleges oldatot nem lehet egymással felcserélni csupán a hatóanyagtartalom mg/mg alapon történő átszámításával (lásd 5.2 pont).

Felnőttek és 12 éves vagy ennél idősebb serdülők (50 kg feletti testtömeggel): az Agenerase kapszula ajánlott adagja naponta kétszer 600 mg, naponta kétszer adott 100 mg ritonavirrel, más antiretrovirális szerekkel kombinációban.

Ha az Agenerase kapszulát a ritonavir támogató hatása nélkül alkalmazzák, nagyobb Agenerase adagokat (1200 mg naponta kétszer) kell alkalmazni.

Gyermekek (4-12 év) és 50 kg alatti testtömegű betegek: az Agenerase kapszula ajánlott adagja 20 mg/kg naponta kétszer, más antiretrovirális szerekkel kombinációban. A teljes napi adag ne haladja meg a 2400 mg-ot (lásd 5.1 pont).

A kis dózisú ritonavirrel vagy egyéb proteázgátlókkal kombinált Agenerase farmakokinetikáját, hatékonyságát és gyógyszerbiztonságát még nem vizsgálták gyermekeknél. Ezért az ilyen kombinációk adását gyermekek esetében kerülni kell.

4 év alatti gyermekek: az Agenerase alkalmazása gyermekeknek 4 éves kor alatt nem ajánlott, a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok hiányában (lásd 5.2 pont).

Időskor: az amprenavir farmakokinetikáját, hatékonyságát és gyógyszerbiztonságát 65 évnél idősebb betegeken nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás: nem szükséges dózismódosítás vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás: az amprenavirt elsősorban a máj metabolizálja. Az Agenerase kapszulát óvatosan kell adagolni májkárosodásban szenvedő betegeknek. A klinikai hatékonyságot és gyógyszerbiztonságot ebben a betegcsoportban még nem vizsgálták. Májkárosodásban szenvedő egyéneknél az Agenerase kapszulának a ritonavir támogató hatása nélkül történő alkalmazásával kapcsolatban vannak farmakokinetikai adatok. A farmakokinetikai adatok alapján az Agenerase adagját naponta kétszer 450 mg-ra kell csökkenteni mérsékelt májkárosodásban szenvedő felnőtteknél, és naponta kétszer 300 mg-ra súlyos májkárosodás esetén. Májkárosodásban szenvedő gyermekeknek nem adható dózisajánlás (lásd 5.2 pont).

Az amprenavir ritonavirrel kombinációban történő alkalmazását májkárosodásban szenvedő betegeken még nem vizsgálták. Ehhez a kombinációhoz dózisajánlás nem adható. Egyidejű alkalmazásuk során óvatosság szükséges enyhe és közép súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és adásuk ellenjavallt súlyos májkárosodásban (lásd 4.3 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni itülérzékenység.

Az Agenerase nem adható együtt szűk terápiás index-szel rendelkező gyógyszerekkel, melyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim szubsztrátjai. Az együttladás ezen szerek metabolizmusának kompetitív gátlását okozhatja, ezáltal fennáll a lehetősége olyan súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásának mint szívritmus zavar (pl. amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozyd), légzésdepresszió és/vagy elhúzódo sedatio (pl. per os triazolám és per os midazolám (a parenteralisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban), vagy perifériás vasospasmus vagy ischaemia és más szövetek ischaemiája, beleértve a cerebrális vagy myocardialis ischaemiát (pl. ergot származékok).

Az Agenerase ritonavirrel kombinációban ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek.

Rifampicin és a kis dózisú ritonavirrel együtt adott Agenerase kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Az Agenerase ritonavirrel nem adható egyidejűleg olyan szűk terápiás tartományú gyógyszerekkel, melyeknél a CYP2D6 metabolizmus nagyon meghatározó, pl. flekainid és propafenon (lásd 4.5 pont).

Amprenavirral kezelt betegek nem szedhetnek orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményeket, mert az együtladás során csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációja és klinikai hatása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Agenerase, illetve bármely más jelenlegi antiretrovirális terápia nem szünteti meg a HIV fertőzést, és a szervezetükben még kialakulhatnak opportunisták fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. A jelenlegi antiretrovirális terápiákról – beleértve az Agenerase-t is – nem bizonyosodott be, hogy megelőzik a HIV-fertőzés másokra történő átvitelének kockázatát, szexuális érintkezés vagy fertőzött vér útján. Ezért továbbra is megfelelő elővigyázatossági óvintézkedéseket kell alkalmazni.

A jelenlegi farmakodinámiai adatok alapján az amprenavirt legalább két másik antiretrovirális szerrel kombinálva kell alkalmazni. Az amprenavir monoterápiában történő alkalmazása esetén gyorsan megjelennek a rezisztens vírusok (lásd 5.1 pont). Az Agenerase kapszulát rendes körülmények között kis adagú ritonavirrel, valamint más antiretrovirális szerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Májbetegség: Az amprenavir gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát nem igazolták olyan betegeken, akiknek jelentős májbetegségük is van. Az Agenerase kapszula ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ha ritonavirrel kombinációban adják (lásd 4.3 pont). A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű nemkívánatos események kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Gyógyszerkészítmények - interakciók

Agenerase, ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezeléssel szemben az előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

A HMG-CoA redukázgátló lovasztatin és szimvasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, ezért az Agenerase együttadása lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal nem ajánlott, tekintettel a myopathiák, köztük a rhabdomyolysis fokozott kockázatára. Az Agenerase óvatosan adható együtt atorvasztatinnal, amelyet a CYP3A4 kisebb mértékben metabolizál. Ilyenkor mérlegelni kell az atorvasztatin adagjának csökkentését. Ha HMG-CoA redukáz gátló kezelés javallt, pravasztatin vagy fluvasztatin választandó (lásd 4.5 pont).

Néhány gyógyszer esetében, mely súlyos vagy életveszélyes mellékhatásokat okozhat, mint a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, triciklikus antidepresszánsok és warfarin (monitorozni kell az International Normalised Ratio-t), lehetőség van a plazmakoncentráció ellenőrzésére; ezzel minimálisra csökkenthető az együttadásból származó súlyos mellékhatások kockázata.

Az Agenerase egyidejű alkalmazása halofantrinnal vagy lidokainnal (szisztémás) nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Antikonvulzívumok (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) alkalmazásakor óvatosság szükséges. Az Agenerase hatása csökkenhet az amprenavir koncentráció csökkenése következtében, egyidejűleg ilyen gyógyszereket is szedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

Immunszuppresszív gyógyszerek (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Agenerase-zal egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges Agenerase és PDE5 inhibitorok (pl. a szildenafil és a vardenafil) egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges Agenerase és delavirdin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

Ajánlatos a rifabutín adagját legalább 50%-kal csökkenteni, ha Agenerase-zal alkalmazzák. További dóziscsökkentésre is szükség lehet, ha egyidejűleg ritonavirt is adnak (lásd 4.5 pont).

A hormonális fogamzásgátlók hatékonysága az amprenavirral történő metabolikus interakció lehetősége miatt megváltozhat, de nincs elég információ ahhoz, hogy a kölcsönhatás jellegét előre látni lehessen. Ezért a fogamzóképes nőknek más megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Az amprenavir együttadása metadonnal a metadon koncentrációk csökkenését okozza. Ezért, ha metadont és amprenavirt egyidejűleg adnak, a beteget meg kell figyelni, nem jelentkeznek-e opiát-elvonási tünetek, különösen ha kis dózisu ritonavirt is kapott. Jelenleg nem lehet ajánlást adni az amprenavir adagjának módosítására, ha az amprenavirt metadonnal együtt adagolják.

Az Agenerase kapszula E-vitamint tartalmaz (109 NE/150 mg kapszula), ezért további E-vitamin-pótlás nem ajánlott.

Az Agenerase kapszulák szorbitot (E420) is tartalmaznak. A ritka örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Az Agenerase belsőleges oldat propilén-glikol tartalma miatt fennáll a toxicitás kockázata, ezért ez a gyógyszerforma 4 évesnél fiatalabb gyermekeknek ellenjavallt és bizonyos betegcsoportoknak csak óvatosan adható. A pontos tudnivalókat az Agenerase belsőleges oldat alkalmazási előírása tartalmazza.

Bőrkiütés/bőrreakciók

A legtöbb beteg, akin a kezelés során enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés alakult ki, folytathatja az Agenerase szedését. Megfelelő antihisztaminokkal (pl. cetirizin-dihidroklorid) a viszketés csökkenthető, és a kiütés megszűnése gyorsítható. Amennyiben a kiütéshez szisztémás vagy allergiás tünetek társulnak, vagy az a nyálkahártyára is kiterjed, az Agenerase-t végleg le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Hyperglykaemia

Proteázgátlókat is tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél előfordult újonnan kialakuló diabetes mellitus, hyperglykaemia vagy a meglévő diabetes súlyosbodása. Néhány esetben a hyperglykaemia súlyos volt, és egyes esetekben ketoacidózissal járt együtt. Sok betegnek nem volt egyértelmű a klinikai állapota, némelyik olyan szerekllel történő kezelést igényelt, melyek diabetes mellitust vagy hyperglykaemiát válthatnak ki. Az Agenerase-kezelés megkezdése előtt, majd a terápia során rendszeres időközönként vércukorvizsgálatot kell végezni.

Lipodystrophia

HIV betegeklben a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia). Ennek a jelenségnek a hosszútávú következményei jelenleg nem ismeretesek. Nem teljesen ismert a mechanizmusa sem. Feltételezik, hogy a visceralis lipomatosis és a proteáz-inhibitorok, valamint a lipodystrophia és a nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitorok (NRTI-k) között összefüggés van. A lipodystrophia fokozott kockázatát olyan egyedi tényezőkkel is összefüggésbe hozták, mint az idősebb kor és gyógyszerek, pl. a hosszabb időtartamú antiretrovirális kezelés és az azzal kapcsolatos anyagcserezavarok. A klinikai vizsgálatnak ki kell terjednie a megváltozott zsíreloszlás fizikai jeleire is.

Lipidszint-emelkedés

Az amprenavir-kezelés következtében a triglicerid-és koleszterin-koncentráció megemelkedik. Az Agenerase-kezelés megkezdése előtt, majd a terápia során rendszeres időközönként mérni kell a triglicerid- és a koleszterinszintet, lásd 4.8 pont.

A lipid-rendellenességeket a klinikai képek megfelelően kell kezelni.

Hemofiliás betegek

Proteázgátlókkal kezelt A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg, beleértve spontán bőr haematómák és haemarthrosisok jelentkezését. Egyes betegeknél további VIII-as faktort is adtak. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újraindították. Oki összefüggés feltételezhető, bár a hatásmechanizmus még nem ismert. A hemofiliás betegeknél közölni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés veszélye.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy*, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladáshoz vezethet, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az interakciós vizsgálatokat amprenavirral, mint az egyetlen proteáz-inhibitorral, végezték. Amprenavir és ritonavir együttadása esetén a ritonavir metabolikus gyógyszerkölsönhatás profilja lehet a meghatározó, mivel a ritonavir az erősebb CYP3A4 inhibitor. A ritonavir a CYP2D6-ot is gátolja, és a CYP3A4, a CYP1A2, a CYP2C9, valamint a glukuronozil-transzferáz induktora. Ezért figyelembe kell venni a ritonavir teljes alkalmazási előírását, mielőtt az Agenerase és ritonavir kezelést megkezdik.

Az amprenavir és a ritonavir elsősorban a májban a CYP3A4 enzimen metabolizálódnak. Ezért azok a gyógyszerek, amelyek szintén itt metabolizálódnak, vagy amelyek módosítják a CYP3A4 aktivitását, megváltoztathatják az amprenavir farmakokinetikáját. Ugyanígy az amprenavir és a ritonavir is módosíthatja olyan egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek ugyanilyen módon metabolizálódnak.

A társítás ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

CYP3A4 szubsztrátok szűk terápiás index-szel

Az Agenerase nem adható egyidejűleg olyan gyógyszerekkel, melyek hatóanyaga szűk terápiás indexű, és a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) szubsztrátja. Együttes alkalmazásuk ezen hatóanyagok

metabolizmusának a kompetitív gátlásához vezethet, így emelkedhet a plazmaszintjük és súlyos és/vagy életveszélyes nemkívánatos hatások alakulhatnak ki, mint szívritmus zavar (pl. amiodaron, asztemizol, bepridil, ciszaprid, pimozyd, kinidin, terfenadin), vagy perifériás vasospasmus vagy ischaemia (pl. ergotamin, dihidroergotamin) (lásd 4.3 pont).

CYP2D6 szubsztrátok szűk terápiás index-szel

Az Agenerase ritonavirral nem adható egyidejűleg olyan gyógyszerekkel, melyek hatóanyagánál a CYP2D6 metabolizmus nagyon meghatározó, és melyeknél az emelkedett plazmaszinthez súlyos és/vagy életveszélyes nemkívánatos hatások tárnak. Ilyen hatóanyagok a flekainid és a propafenon (lásd 4.3 pont).

Rifampicin

A rifampicin erős CYP3A4-induktor, és kimutatták, hogy az amprenavir AUC-értékét 82%-kal csökkenti, amelynek következménye a virológiai válasz elmaradása és rezisztencia kialakulása lehet. Amikor az expozíció csökkenését a ritonavirral adott egyéb proteázgátlók adagjának emelésével próbálták kivédeni, a májreakciók gyakoriságának növekedését észlelték. Rifampicin és a kis dózisu ritonavirral együtt adott Agenerase kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Orbánfü (*Hypericum perforatum*)

Az amprenavir szérumszintje csökkenhet orbánfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítmények egyidejű alkalmazása esetén. Ennek az az oka, hogy az orbánfü serkenti a gyógyszermetabolizáló enzimeket. Ezért orbánfüvet tartalmazó gyógynövény készítmények kombinációja Agenerase-zal nem ajánlott. Ha a beteg már szedi az orbánfüvet, az amprenavir, és lehetőleg a vírus szinteket is ellenőrizni kell, és le kell állítani az orbánfüvet. Az orbánfü abbahagyása után az amprenavir szintek emelkedhetnek. Az amprenavir adagját megfelelően módosítani kell. Az indukciós hatás az orbánfü kezelés abbahagyása után legalább 2 hétig tart (lásd 4.3 pont).

- Egyéb kombinációk

Az alábbi kölcsönhatásokat felnőtteknél figyelték meg.

Antitetrovirális szerek

- **Proteázgátlók (PI-k):**

Indinavir: amprenavirral történt együttadásakor az indinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 38%-kal, 27%-kal, illetve 22%-kal csökkent a felsorolás sorrendjében. A változások klinikai jelentősége nem ismert. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 33%-kal, 25%-kal, illetve 18%-kal emelkedett. Indinavir és amprenavir együttadásakor egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani.

Szakinavir: amprenavirral történt együttadásakor a szakinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 19%-kal, 48%-kal csökkent, illetve 21%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. A változások klinikai jelentősége nem ismert. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 32%-kal, 14%-kal illetve 37%-kal csökkent. Szakinavirt amprenavirral kombinációban adagolva egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani.

Nelfinavir: amprenavirral történt együttadásakor a nelfinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 15%-kal, 14%-kal, illetve 12%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. Az amprenavir C_{max} értéke 14%-kal csökkent, míg az AUC és C_{min} értéke 9%-kal, illetve 189%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. Nelfinavirt amprenavirral kombinációban adagolva, egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani (lásd lejjebb efavirenz).

Ritonavir: az amprenavir AUC és C_{min} értéke 64%-kal, illetve 508%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében, és a C_{max} értéke 30%-kal csökkent, amikor ritonavirt (100 mg naponta kétszer) amprenavir kapszulával (600 mg naponta kétszer) adták együtt, azokhoz az értékekhez képest,

melyeket naponta kétszer 1200 mg amprenavir kapszula adagokkal értek el. Klinikai vizsgálatokban az amprenavirt naponta kétszer 600 mg és a ritonavirt naponta kétszer 100 mg dózisban alkalmazzák; megerősítve ezen adagolási rend biztonságos voltát és hatékonyságát.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): egy nyílt elrendezésű, nem éhgyomorra végzett farmakokinetikai vizsgálatban a lopinavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 38%-kal, 28%-kal, illetve 52%-kal csökkent, amikor amprenavirt (750 mg naponta kétszer) adtak Kaletra-val (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir naponta kétszer). Ugyanabban a vizsgálatban az amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 72%-kal, 12%-kal, illetve 483%-kal emelkedett, azokhoz az értékekhez képest, melyeket a szokásos amprenavir adagokkal (1200 mg naponta kétszer) értek el.

Az amprenavir (600 mg naponta kétszer) és Kaletra kombinációjával (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir naponta kétszer) elért amprenavir plazma C_{min} értékek kb. 40-50%-kal alacsonyabbak voltak, mint amikor amprenavirt adtak (600 mg naponta kétszer) naponta kétszer 100 mg ritonavirrel kombinációban. Ritonavir hozzáadása az amprenavir plusz Kaletra adagolási rendhez, megnöveli a lopinavir C_{min} értékeket, de az amprenavir C_{min} értékeket nem emeli. Nem adható dózisaajánlás amprenavir és Kaletra együttdadásához, de gondos monitorozás ajánlott, mivel nem ismert ennek a kombinációnak a gyógyszerbiztonsága és hatékonysága.

- **Nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k):**

Zidovudin: amprenavirral történt együttdadásakor a zidovudin AUC, és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 31%-kal és 40%-kal emelkedett. Az amprenavir AUC és C_{max} értéke nem változott. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha zidovudint amprenavirral kombinációban adnak.

Lamivudin: amprenavirral történt együttdadás során sem a lamivudin, sem az amprenavir AUC vagy C_{max} értéke nem változott. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha lamivudint amprenavirral kombinációban adnak.

Abakavir: amprenavirral történt együttdadásakor az abakavir AUC, C_{min} vagy C_{max} értéke nem változott. Ugyanakkor az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 29%-kal, 27%-kal, illetve 47%-kal emelkedett. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha abakavirt amprenavirral kombinációban adnak.

Didanozin: az amprenavir és didanozin együttdadásakor farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. Ennek ellenére, mivel a didanozin antacidot tartalmaz, a két szer bevétele között legalább egy óra eltérés ajánlott (lásd lejjebb Antacidok).

- **Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k):**

Efavirenz: felnőttekben az efavirenz kb. 40 %-kal csökkentette az amprenavir C_{max} , AUC és $C_{min,ss}$ és értékeit. Ha az amprenavirt ritonavirrel kombinációban adják, az efavirenz hatását ellensúlyozza a ritonavir farmakokinetikai jellegű hatásfokozó tulajdonsága. Ezért, ha az efavirenzet amprenavirral (naponta kétszer 600 mg) és ritonavirrel (naponta kétszer 100 mg) kombinációban adják, adagmódosításra nincs szükség.

Továbbá, ha az efavirenzet amprenavirral és nelfinavirrel kombinációban adják, egyik szer adagját sem kell módosítani.

Amprenavirral és szakinavirrel kombinált efavirenz kezelés nem javasolt, mivel mindkét proteáz-inhibitor expozíciója csökkenne.

Amprenavir, egy másik proteázgátló és efavirenz együttdadására vonatkozóan gyermekeknek nem adható dózisaajánlás. Ezen kombinációk adását májelegtelenség esetén kerülni kell.

Nevirapin: a nevirapin többi proteázgátlóra gyakorolt hatása és a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a nevirapin csökkentheti az amprenavir szérumkoncentrációját.

Delavirdin: a delavirdin AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 61 %-kal, 47%-kal, ill. 88%-kal csökkent, ha amprenavirral adták. A z amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 130%-kal, 40%-kal, ill.125%-kal nőtt.

Nem adható dózisajánlás az amprenavir és a delavirdin együttadásához. Ha ezeket a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazzák, óvatosság tanácsos, mivel csökkenhet a delavirdin hatékonysága, a csökkent és esetleg szubterápiás plazmakoncentrációk miatt.

Nem adható dózisajánlás amprenavir, kis dózisu ritonavir és delavirdin együttadásához. Ha ezeket a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazzák, óvatosság szükséges és gondos klinikai és virológiai monitorozást kell végezni, mivel nehéz megjósolni az amprenavir és ritonavir kombináció hatását a delavirdinre.

Antibiotikumok/gombaellenes szerek

Rifabutin: amprenavirral történt együttadásakor a rifabutin plazma AUC értéke 193 %-kal emelkedett, és gyakoribbak lettek a rifabutinnal összefüggő mellékhatások. A rifabutin plazmaszintjének emelkedését valószínűleg az okozza, hogy az amprenavir gátolja a rifabutin CYP3A4 enzimen történő metabolizmusát. Amennyiben az Agenerase és az rifabutin együttadása klinikailag szükséges, a rifabutin adagját legalább a felére ajánlatos csökkenteni, bár klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Ha ritonavirt is adnak egyidejűleg, a rifabutin koncentrációk nagyobb mértékben emelkedhetnek.

Klaritromicin: amprenavirral történt együttadásakor a klaritromicin AUC és C_{min} értékei nem változtak, a C_{max} 10%-kal csökkent. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 18%-kal, 39%-kal, illetve 15%-kal emelkedett. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha klaritromicint amprenavirral kombinációban adnak.

Eritromicin: az Agenerase és az eritromicin együttadására vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek, azonban a két gyógyszer együttadásakor mindkét szer plazmaszintje emelkedhet.

Ketokonazol/itakonazol: csak amprenavirral történt együttadásakor a ketokonazol AUC és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 44%-kal, illetve 19%-kal emelkedett. Az amprenavir AUC és C_{max} értéke 31%-kal emelkedett, illetve 16%-kal csökkent. Az itakonazol koncentrációk várhatóan hasonló módon emelkednek, mint a ketokonazol esetében. Semelyik gyógyszer adagját sem szükséges változtatni, ha vagy ketokonazol, vagy itakonazol amprenavirral kombinációban adnak. Együtt adva 700 mg fozamprenavirt és 100 mg ritonavirt naponta kétszer, és 200 mg ketokonazol naponta egyszer, a ketokonazol plazma C_{max} -értéke 25%-kal emelkedett, az AUC(0- τ) pedig 2,69-szeresére nőtt ahhoz az értékhez képest, amelyet 200 mg ketokonazol fozamprenavir és ritonavir együttadása nélkül történő, naponta egyszeri alkalmazása esetén mértek. Az amprenavir C_{max} -, AUC- és C_{min} -értékek nem változtak. Amikor a Agenerase-t ritonavirral együtt adják, magas (> 200 mg/nap) ketokonazol vagy itakonazol adagok alkalmazása nem ajánlott.

Egyéb lehetséges kölcsönhatások

Az alábbiakban felsorolt egyéb gyógyszerek, köztük a CYP3A4 szubsztrátjai, inhibitorai vagy induktorai, Agenerase-zal együttadva azzal kölcsönhatásba léphetnek. Ezeknek a lehetséges kölcsönhatásoknak a klinikai jelentősége nem ismert és nem vizsgálták. A betegeket éppen ezért az ilyen gyógyszerekkel összefüggő toxikus reakciók észlelése miatt megfigyelés alatt kell tartani, ha ezeket az Agenerase-zal kombinációban alkalmazzuk.

Antacidok: a többi proteázgátlóval szerzett tapasztalatok alapján antacidok és Agenerase egyidejű bevétele nem ajánlott, mivel azok befolyásolhatják az amprenavir felszívódását. Az antacidok és az Agenerase bevétele között legalább egy óra eltérés ajánlott.

Antikonvulzív hatóanyagok: az ismerten enziminduktor antikonvulzív hatóanyagok (fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin) egyidejű alkalmazása amprenavirral, az amprenavir plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti. Ezeknek a kombinációknak az alkalmazása során óvatosság szükséges, és a terápiás koncentrációk monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont).

Kalciumcsatorna-blokkolók: az amprenavir megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók, így az amlodipin, diltiazem, felodipin, izradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin és verapamil szérumkoncentrációját, ami ezen szerek hatásának és toxicitásának fokozódását eredményezheti.

Erectilis dysfunctio gyógyszerei: a többi proteázgátlóval szerzett tapasztalatok alapján óvatosan kell eljárni, ha Agenerase-zal kezelt betegek PDE5 inhibitorokat (pl. szildenafil és vardenafil) kapnak. Egyidejű alkalmazásuk Agenerase-zal jelentősen megnövelheti a PDE5 inhibitorok plazmakoncentrációját, és az azokkal kapcsolatos mellékhatások, köztük a hypotensio, látászavarok és priapismus, gyakorisága növekedhet (lásd 4.4 pont).

Flutikazon-propionát (kölcsonhatás ritonavirrel): egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatban, a naponta kétszer adott 100 mg ritonavir kapszula és (naponta négyszer adott) 50 µg intranazális flutikazon-propionát 7 napig történő együttadása a flutikazon-propionát vérszintjét szignifikánsan megemelte, míg az intrinsic kortizol-szintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum mellett 82-89%). Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor. Szisztémás kortikoszteroid hatásokat jelentettek, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót, ritonavir és inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionát kezelésben részesülő betegeken, és ez más a P4503A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budezonid) esetében is előfordulhat. Ennek következtében Agenerase, ritonavir és ezen glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). Szükséges lehet a glükokortikoid adagjának csökkentése a lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett, vagy egy olyan glükokortikoidra történő áttérés, mely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). Ezen felül a glükokortikoid kezelést az adagok fokozatos csökkentésével hosszabb idő alatt lehet megszüntetni. A magas szisztémás flutikazon vérszint hatása a ritonavir plazma szintjére nem ismert.

HMG-CoA reduktáz gátlók: azoknak HMG-CoA reduktáz gátlóknak, melyek metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, így a lovasztatinnak és szimvasztatinnak, valószínűleg jelentősen megemelkedik a plazmakoncentrációja amikor Agenerase-zal együtt adják. Mivel a HMG-CoA reduktáz gátlók megemelkedett koncentrációban myopathiát, így rhabdomyolysist okozhatnak, ezen gyógyszerek kombinálása Agenerase-zal nem ajánlott. Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A4-től. Ha Agenerase-zal adják, a lehető legkisebb atorvasztatin dózist kell alkalmazni. A pravasztatin és fluvasztatin nem a CYP3A4-en metabolizálódik, és proteázgátlókkal nem várható kölcsönhatás. Ha HMG-CoA reduktáz gátló kezelés javallt, pravasztatin vagy fluvasztatin választandó.

Immunszuppresszív szerek: az immunszuppresszívumok terápiás koncentrációjának gyakori monitorozása ajánlott addig, amíg a szintek stabilizálódnak, mivel a ciklosporin, a rapamicin és a takrolimus plazmakoncentrációi megemelkedhetnek amprenavirrel történő egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont).

Midazolám: a midazolám nagymértékben metabolizálódik a CYP3A4 enzimen. Együttadása esetén Agenerase-zal, ritonavirrel vagy anélkül, jelentősen megnövekedhet ennek a benzodiazepinnek a koncentrációja. Az Agenerase és benzodiazepinek együttadásával nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Más CYP3A4 inhibitorokra vonatkozó adatok alapján várható, hogy a midazolám plazmakoncentrációja szájon át történő adása esetén lényegesen magasabb. Ezért az Agenerase nem adható együtt per os adott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg Agenerase és parenterális midazolám együttadása esetén óvatosság szükséges. Parenterális midazolám és más proteázgátlók egyidejű alkalmazására vonatkozó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmaszintje 3-4-szeresére növekedhet. Ha a ritonavirrel vagy anélkül adott Agenerase-t parenterális midazolámmal egyidejűleg alkalmazzák, ezt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ahol

légzésdepresszió és/vagy elhúzódo sedatio esetén a beteg gondos klinikai megfigyelése és megfelelő orvosi ellátása biztosítható. Mérlegelni kell a midazolám adagjának módosítását, különösen, ha nem csak egyetlen midazolám dózist alkalmaznak.

Metadon és ópiátszármazékok: amikor a metadont amprenavirral adták együtt, csökkent az aktív metadon enantiomer (R-enantiomer) C_{max} és AUC értéke a felsorolás sorrendjében 25%-kal, ill. 13%-kal, míg az inaktív metadon enantiomer (S-enantiomer) C_{max} , AUC és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 48%-kal, 40%-kal, ill. 23%-kal lett alacsonyabb. Amikor a metadont amprenavirral adják együtt, a beteget meg kell figyelni, nem jelentkeznek-e ópiát-elvonási tünetek, különösen ha kis dózisu ritonavirt is kapott.

Összevetve egy korábbi, nem illesztett kontrollcsoporttal, a metadon és az amprenavir együttadása a szérum amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értékének 30%-os, 27%-os, ill. 25%-os csökkenését eredményezte a felsorolás sorrendjében. Az amprenavir adagjának módosításához, amprenavir és metadon együttadása esetén, nem adható jelenleg dózissajánlás, a nem illesztett, korábbi kontrollok adatainak velejáro megbízhatatlansága miatt.

Orális antikoagulánsok: az International Normalised Ratio fokozott monitorozása javasolt abban az esetben, amikor az Agenerase-t warfarinnal vagy más orális antikoagulánssal adják, tekintettel azok antitrombotikus hatásának lehetséges csökkenésére vagy növekedésére (lásd 4.4 pont).

Szteroidok: az ösztrogének és a progesztogének kölcsönhatásba léphetnek az amprenavirral. A jelenlegi ismeretek alapján azonban a kölcsönhatás jellege nem határozható meg. 0,035 mg etinil-ösztradiol és 1,0 mg noretiszteron egyidejü adagolása az amprenavir AUC és C_{min} 22%-os, ill. 20%-os csökkenését eredményezte a felsorolás sorrendjében, míg a C_{max} nem változott. Az etinil-ösztradiol C_{min} értéke 32 %-kal nőtt, míg a noretiszteron AUC és C_{min} 18%-kal, ill. 45%-kal emelkedett. A szülöképes nők esetében egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott. Ha ritonavirt is adnak egyidejüleg, a hormonális fogamzásgátló koncentrációját nem lehet előre megbecsülni, ezért egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása is ajánlatos.

Triciklikus antidepresszánsok: a triciklikus antidepresszánsok terápiás és nemkívánatos hatásainak gondos monitorozása ajánlott, ha azokat (pl. a dezipramint és a nortriptilint) egyidejüleg alkalmazzák Agenerase-zal (lásd 4.4 pont).

Paroxetin: A paroxetin plazmakoncentrációja jelentősen csökkenhet, ha amprenavirral és ritonavirral együtt alkalmazzák. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa továbbra sem ismert. Korábbi összehasonlítás alapján a paroxetin nem változatta meg az amprenavir farmakokinetikai paramétereit. Ezért, ha a paroxetint Agenerase-zal és ritonavirral egyidejüleg alkalmazzák, az ajánlott eljárás a paroxetin dózisének az antidepresszív válasz klinikai értékelése alapján történő beállítása. Továbbá azoknál a stabil paroxetin dózison lévő betegeknél, akik elkezdik az Agenerase- és ritonavir-kezelést, ellenőrizni kell az antidepresszív választ.

Egyéb anyagok: egyes hatóanyagok plazmakoncentrációja az amprenavir hatására megnövekedhet. Ezek közé tartoznak többek között a klozapin, a cimetidin, a dapszon és a loratadin. Egyes anyagok (pl. a (szisztémásan adott) lidokain és a halofantrin) Agenerase-zal adva súlyos nemkívánatos hatásokat okozhatnak. Együttes alkalmazásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség: nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az amprenavir alkalmazásáról terhes nők esetében. Állatkísérletekben reprodukív toxicitás mutatkozott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális rizikó ismeretlen.

Terhesség alatt a készítmény csak a várható előnyöknek és a magzat várható veszélyeztetésének gondos mérlegelése után adható.

Szoptatás: patkányok tejében találtak amprenavirszármazékot, de az nem ismeretes, hogy az amprenavir kiválasztódik-e az anyatejbe. Vemhes patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatban, amelynek során az adagolás a méhben való megtapadástól a szoptatás végéig terjedt, a szoptatás alatt az utódokon lassabb testsúlynövekedést tapasztaltak. Az anyaállatok szisztémás expozíciója hasonló volt az ajánlott adag bevitelét követő humán expozícióhoz. Az utódok további fejlődését, beleértve a termékenységet és a reprodukív teljesítményt, nem befolyásolta az anyák amprenavir kezelése.

Ezért ajánlatos, hogy az amprenavir kezelésben részesülő anyák ne szoptassák csecsemőiket. Ezen túlmenően a HIV-fertőzött nőknek a HIV átvitelének elkerülése érdekében egyáltalán nem ajánlott, hogy szoptassák gyermekeiket.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Agenerase gyógyszerbiztonságát különböző anteretrovirális készítményekkel kombinációban tanulmányozták, ellenőrzött klinikai vizsgálatokban, 4 évesnél idősebb gyermekeken és felnőtteken. Az Agenerase kezeléssel összefüggőnek tekintett mellékhatások gastrointestinalis tünetek, kiütések és orális/periorális paraesthesia voltak. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, a kezelés kezdetén jelentkezett, és csak ritkán korlátozta a kezelést. Számos mellékhatás esetében nem tisztázott, hogy ezek az Agenerase-zal, a HIV kezelésére használt egyéb gyógyszerkészítménnyel függenek-e össze, vagy a betegség előrehaladásának a következményei.

Gyermekekben a gyógyszerbiztonsági jellemzők hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz.

A nemkívánatos reakciók az alábbiakban a MedRA szervrendszer szerinti osztályozása és a gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági besorolások:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$

Az alábbi gyakorisági besorolás alapját a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni terápiás adatok képezik.

A legtöbb alább felsorolt nemkívánatos esemény két klinikai vizsgálatból származik (PROAB3001, PROAB3006), PI kezelésben még nem részesült betegekkel, akik naponta kétszer 1200 mg Agenerase-t kaptak. Feltűntetésre kerülnek a (2-4-es fokozatú) mellékhatások, amelyeket a vizsgálatok a vizsgálati gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak jelentettek, és amelyek a betegek > 1%-ában fordultak elő, ugyanúgy, mint a 3-4 fokozatú, a kezelés alatt kialakuló laboratóriumi eltérések. Megjegyzendő, hogy az összehasonlító csoportok háttéradatai nincsenek figyelembe véve.

Anyagcsere és táplálkozási betegségek

Nagyon gyakori:	Hypercholesterinaemia
Gyakori:	Emelkedett trigliceridszintek, emelkedett amidázszint, rendellenes zsíreloszlás, anorexia
Nem gyakori:	Hyperglykaemia

Emelkedett trigliceridszinteket, emelkedett amidázszintet és hyperglykaemiát (3-4-es fokozatú) elsősorban olyan betegeknek észleltek, akiknél a kiindulási értékek is kórosak voltak.

A koleszterinszint emelkedés mértéke 3-4-es fokozatú volt.

HIV betegekben a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia), beleértve a végtagokon és az arcon a bőr alatti zsír csökkenését, az intraabdominalis és visceralis zsírgyarapodást, a mellkasi hypertrophiát és a dorsocervicalis zsírfelhalmozódást (bőlenypúp).

A zsíreloszlási zavarok jelei ritkán fordultak elő amprenavirral a PROAB3001 vizsgálatban. Csupán egy esetet (bőlenypúp) írtak le a 113, antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült beteg közül (<1%), akik az amprenavirt lamivudin/zidovudin kombinációval kapták együtt, és a kezelés átlagos időtartama 36 hét volt. A PROAB3006 vizsgálatban az előzetes NRTI kezelésben részesült és amprenavirt kapó 245 betegből 7 esetet (3%) írtak le, és 27 esetet (11%) indinavir és különböző NRTI kombinációjával kezelt 241 betegből. A kezelés átlagos időtartama 56 hét volt ($p < 0,001$).

A kombinált antiretrovirális terápiához anyagcserezavarok társultak, úgy mint hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, inzulin rezisztencia, hyperglykaemia és hyperlactataemia (lásd 4.4 pont).

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: Hangulati rendellenességek, depressziós betegségek

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Fejfájás

Gyakori: Orális/periorális paraesthesia, tremor, alvászavarok

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Hasmenés, hányinger, flatulencia, hányás

Gyakori: Hasi fájdalom, hasi diszkomfort, dyspepsiás tünetek, laza széklet

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Gyakori: Emelkedett transzaminázszintek

Nem gyakori: Hyperbilirubinaemia

Emelkedett transzaminázszintek és hyperbilirubinaemia (3-4-es fokozatú) elsősorban olyan betegeknek fordultak elő, akiknél a kiindulási értékek is kórosak voltak. A rendellenes májfunkciós értékeket mutató betegek majdnem mindegyike hepatitis B vagy C vírussal is fertőzött volt.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Kiütés

Nagyon gyakori: Angio-oedema

Ritka: Stevens-Johnson szindróma

A bőrkiütések általában enyhe vagy közepesen súlyos, erythemás vagy maculopapularis eruptiók voltak, viszketéssel vagy anélkül, a kezelés második hetében jelentkeztek és két héten belül spontán megszűntek, az amprenavir kezelés felfüggesztése nélkül. A kiütések gyakoribb előfordulását észlelték olyan betegeknek, akik az amprenavirt efavirenzzel kombinációban kapták. Súlyos vagy életveszélyes bőrreakciók is előfordultak amprenavirral kezelt betegekben (lásd 4.4 pont).

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Proteázgátlókkal kezelteknél, elsősorban a nukleozid-analógokkal történt kombináció esetén, emelkedett CPK aktivitás, myalgia, myositis és ritkán rhabdomyolysis fordult elő.

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: Fáradtság

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel (lásd 4.4 pont).

PI kezelésben már részesült betegekben, akik naponta kétszer 600 mg Agenerase kapszulát és kis dózisú ritonavirt – 100 mg naponta kétszer – kaptak, a nemkívánatos hatások (2-4-es fokozat) és 3/4-es fokozatú laboratóriumi rendellenességek hasonlóak voltak azokhoz, melyeket csak Agenerase-zal önmagában megfigyeltek, kivéve az emelkedett trigliceridszinteket és az emelkedett CPK szinteket, melyek nagyon gyakoriak voltak az Agenerase-t és kis dózisú ritonavirt kapó betegeknél.

4.9 Túladozás

Az Agenerase túladozásáról korlátozott számú jelentés áll rendelkezésre. Ha túladozás történik, a beteget meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e a toxicitás tünetei (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni. Mivel az amprenavir nagymértékben kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel csökkenthető az amprenavir vérszintje.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: proteáz-inhibitor; ATC-kód: J05A E05

Hatásmechanizmus

Az amprenavir a HIV-1 proteáz kompetitív inhibitora. Az amprenavir a HIV-1 proteáz aktív centrumához kötődik, és ezáltal megakadályozza a virális gag és gag-pol poliprotein prekurzorok képződését, miáltal éretlen, nem fertőző vírusrészecskék jönnek létre. A fozamprenavirral kapcsolatban megfigyelt *in vitro* antivirális aktivitás a nyomokban jelenlévő amprenavirnak köszönhető.

In vitro antivirális aktivitás

Az amprenavir *in vitro* antivirális aktivitását HIV-1 IIIB-vel szemben értékelték, mind akután, mind krónikusan fertőzött lymphoblast sejtvonalon (MT-4, CEM-CCRF, H9) és perifériás vérből származó lymphocytákon. Az 50%-os inhibitoros amprenavir koncentráció (IC₅₀) 0,012 és 0,08 µM között volt az akután, és 0,41 µM volt a krónikusan fertőzött sejtekben (1 µM = 0,50 µg/ml). Az amprenavir *in vitro* HIV-1 elleni aktivitása és a HIV-1 replikáció gátlása közötti összefüggést emberben még nem állapították meg.

Rezisztencia

In vitro

Az amprenavirral szemben csökkentett érzékenységű HIV-1 izolátumokat válogattak ki *in vitro* tenyésztési sorozatokon végzett vizsgálatokban. A csökkent amprenavir érzékenység azokkal a vírusokkal volt kapcsolatos, amelyek I50V vagy I84V vagy V32I+I47V vagy I54M mutációkat fejlesztettek ki.

In vivo

a) Antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegek

(Figyelem: az Agenerase alkalmazása nincs jóváhagyva antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegeknél)

Különböző gyógyszerkombinációkat vizsgáltak az amprenavir/fozamprenavir fejlesztési programok során, ritonavir hozzáadásával vagy anélkül. A virológiai szempontból sikertelen minták analízise a fentemlített gyógyszerkombinációk esetén 4 fő rezisztencia-útvonalat határozott meg: V32I+I47V, I50V, I54L/M és I84V.

Amikor antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeket kezeltek a jelenleg jóváhagyott dózisokban fozamprenavir/ritonavirral, csakúgy, mint egyéb ritonavirral támogatott proteázgátló kezelések esetén, az említett mutációkat nem gyakran észlelték. Az ESS100732 vizsgálatban a vizsgált 434, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, és naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt és 100 mg ritonavirt kapó beteg közül 16-nál tapasztaltak sikertelen virológiai választ a vizsgált 48. hetére, 14 izolátum genotipizálásával. A 14 izolátumból 3 bizonyult proteáz-rezisztens mutációnak. A három izolátum mindegyikében csupán egy rezisztencia-mutációt figyeltek meg: K20K/R, I54I/L és I93I/L.

A vizsgálatba bevont, PI-kezelésben még nem részesült 59 gyermekgyógyászati beteg közül 14 nem mutatott virológiai választ, és a közülük 13-ból származó minták genotípus-analízise a felnőttekhez hasonló rezisztencia-mintázatot igazolt.

b) PI-kezelésben már részesült betegek

Amprenavir

A PI-kezelésben már részesült betegeken végzett PRO30017 vizsgálatban (naponta kétszer 600 mg amprenavir és 100 mg ritonavir az A és B alvizsgálatban, 80, ill. 37 beteg bevonásával) virológiai sikertelenség esetén a következő mutációk alakultak ki: 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 és I93L/M.

Fozamprenavir

A PI-kezelésben már részesült betegeken végzett APV30003 és az annak kiterjesztését jelentő APV30005 vizsgálatban (700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir naponta kétszer: n=107) virológiai választ nem mutató betegeken a következő mutációk alakultak ki 96 hét alatt: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V, és L90M.

Az APV20003 és APV29005 gyermekgyógyászati vizsgálatban 67, korábban PI-kezelésben részesült beteget kezeltek fozamprenavir/ritonavir kombinációval, és 22 virológiailag sikertelen izolátum genotipizálásával 9 betegnél találtak a kezelés következtében kialakult proteáz-mutációt. A mutációs profil hasonló volt, mint amit a korábban PI-kezelésben részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt felnőtteknél írtak le.

A genotípus rezisztencia teszteken alapuló elemzések

Genotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan személyeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A fozamprenavirral/ritonavirral kapcsolatban jelenleg (2006. július) elfogadott ANRS AC-11 algoritmus úgy határozza meg a rezisztenciát, hogy jelen van a V32I+I47A/V, vagy a I50V mutáció, vagy a következő mutációk közül legalább négy: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V és L90M, ami a ritonavirral adott fozamprenavirral szemben fokozott fenotípusos rezisztenciával, és a virológiai válasz valószínűségének csökkenésével (rezisztencia) is jár. Az egyes mutációk és mutáció minták jelentőségével kapcsolatban levonható következtetések a további adatok birtokában változhatnak, és a rezisztencia tesztek eredményeinek elemzése során ajánlatos az elfogadott interpretációs rendszerek tanulmányozása.

A fenotípusos rezisztencia teszteken alapuló elemzések

Klinikailag validált fenotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók a genotípus adatokkal összefüggésben az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan betegeknek, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A rezisztencia tesztelésével foglalkozó diagnosztikai cégek olyan klinikai fenotípusos határértékeket („cut-off”) fejlesztettek ki az FPV/RTV-re, amelyek révén interpretálhatók a rezisztencia vizsgálatok eredményei.

Keresztrezisztencia

Az amprenavirral szemben csökkentett érzékenységű HIV-1 izolátumokat válogattak ki *in vitro* tenyésztési sorozatokon végzett vizsgálatokban. A csökkent amprenavir-érzékenység azokkal a vírusokkal volt kapcsolatos, amelyek I50V vagy I84V vagy V32I+I47V vagy I54M mutációkat fejlesztettek ki. Ennek az amprenavir iránt csökkent érzékenységet mutató négy genetikai mintának mindegyike okoz némi keresztrezisztenciát a ritonavirral szemben, de általában megmarad az érzékenység indinavirra, nelfinavirra és szakinavirra. Jelenleg vannak adatok az amprenavir és egyéb proteázgátlók közötti keresztrezisztenciára, mind a 4 fozamprenavir rezisztencia típusra vonatkozóan, önmagában vagy más mutációkkal együtt vizsgálva. Huszonöt, antiretrovirális kezelésben még nem részesült és fozamprenavirt tartalmazó terápiával sikertelenül kezelt beteg (akik közül egy már a kiinduláskor rezisztenciát mutatott a lopinavirral és szakinavirral, egy másik pedig tipranavirral szemben) adatai alapján, az amprenavirral kapcsolatos rezisztencia kialakulási útvonalakon korlátozott keresztrezisztencia jön létre az alábbiakkal szemben: atazanavir/ritonavir (25 izolátumból háromban), darunavir/ritonavir (25 izolátumból négyben), indinavir/ritonavir (25 izolátumból egyben), lopinavir/ritonavir (24 izolátumból háromban), szakinavir (24 izolátumból háromban) és tipranavir/ritonavir (24 izolátumból négyben). Ugyanakkor az amprenavir megtartja aktivitását néhány, más PI-kre rezisztens izolátummal szemben, és a megmaradó aktivitás az izolátumban található proteáz rezisztencia mutánsok számától és típusától függ.

A kulcsjelentőségű PI-rezisztencia mutációk számát jelentősen növeli a PI tartalmú sikertelen kombinációs kezelés folytatása. Az eredménytelen terápia korai megszakítása javasolt, hogy csökkentsük a többszörös mutánsok felhalmozódását, ami a későbbi terápia váltás esetén hátrányos lehet.

Az amprenavir és a reverz-transzkriptáz gátlók között nem valószínű a keresztrezisztencia kialakulása, mivel a célenzimek nem azonosak.

Az Agenerase alkalmazása monoterápiában nem ajánlott, a gyorsan kialakuló vírus rezisztencia veszélye miatt.

Klinikai tapasztalatok:

PI-kezelésben már részesült felnőttek, megerősített Agenerase-kezelés

A naponta kétszer 100 mg ritonavirral kombinációban adott Agenerase igazolt hatásosságának alapját a PRO30017 vizsgálat képezi, mely randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban az olyan, PI-

kezelésben már részesült felnőttek részt. Ezen betegek kezelése virológiailag eredménytelen volt (vírussterhelés ≥ 1000 kópia/ml), és vagy Agenerase-t kaptak (600mg naponta kétszer) ritonavirrel kombinációban (100 mg naponta kétszer), valamint nukleozid-analógokat, vagy pedig egy standard kezelésként alkalmazott (standard of care – SOC) PI-t szedtek, leginkább kis dózisu ritonavirral (RTV) támogatva.

Százhatvanhárom (163) olyan beteget, akikben a vírusok Agenerase-ra, legalább még egy PI-re és legalább egy NRTI-re érzékenyek voltak, vontak be a PRO30017 A alvizsgálatba. Az elsődleges elemzés során értékelték az APV/r „nem rosszabb, mint” (non-inferiority) hatását az SOC PI csoporthoz képest, figyelembe véve a plazma vírussterhelés (HIV-1 RNS) időszertint súlyozott átlagos változását a kindulási értékhez (AAUCMB) képest a 16. héten, egy, a „nem rosszabb, mint” hatásosságra vonatkozó határérték (0,4 log₁₀ kópia/ml) alkalmazásával.

Eredmények a 16. héten

	Amprenavir/ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Szakvinavir / RTV(20%)	Különbség a kezelések közt
<i>Kindulási jellemzők</i>			
Átlagos HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml) (tartomány)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Medián CD4 (sejtszám/ml) (tartomány)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Előzetesen szedett PI-k száma [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
PI primer mutációk ¹ medián száma	1,0 (0-2 között)	1,0 (0-2 között)	
Előzetesen szedett NRTI-k száma [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Eredmények^a</i>			
Átlagos plazma HIV-1 RNS AAUCMB (log ₁₀ kópia/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plazma HIV-1 RNS 400 kópia/ml alatt (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Béválasztás szerinti (Intent To Treat – kezelésbe vont, exponált) populáció: obszervációs elemzés

^b Átlagos rétegezett különbség (mean stratified difference)

^c 95%-os konfidencia intervallum

¹ A primer mutációk - az IAS USA szerint definiálva az eredeti elemzés idején – a következők voltak: 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Többféle retrovírus-ellenes kezelésben részesült gyermekek, nem támogatott Agenerase

A nem támogatott Agenerase hatásossága igazolásának alapját két, nem kontrolllos klinikai vizsgálat képezi, amelyekbe 288 HIV-fertőzött, 2-18 éves korú gyermeket vontak be, akik közül 152 már részesült PI-kezelésben. A vizsgálatokban az Agenerase belsőleges oldatot és kapszulát értékelték,

naponta háromszor 15 mg/kg, naponta háromszor 20 mg/kg, naponta kétszer 20 mg/kg és naponta kétszer 22,5 mg/kg-os adagolással, bár a legtöbben naponta kétszer 20 mg/kg-ot kaptak. Azok, akik legalább 13 évesek voltak, és testtömegük legalább 50 kg volt, naponta kétszer 1200 mg Agenerase-t kaptak. Kis dózisú ritanavirt nem adtak egyidejűleg, továbbá a PI-kezelésben már részesült személyek többsége előzőleg már kapott legalább egy (78%) vagy két (42%) NRTI-t azok közül, amelyeket együtt adtak az Agenerase-zal. A 48. héten a beválasztottak kb. 25 %-ánál volt a plazma HIV-1 RNS <10 000 kópia/ml és 9%-nál <400 kópia/ml, a kiindulási CD4 sejtszámtól való medián eltérés pedig 26 sejt/mm³ (n=74). Ezen adatok alapján óvatosan kell mérlegelni a támogatás nélküli Agenerase várható előnyeit PI-kezelésben már részesült gyermekek terápiájának optimalizálásakor.

Gyermekeknél a támogatott Agenerase hatásosságára vonatkozóan nincsenek adatok.

Antiretroviális kezelésben még nem részesült betegek

Egy kettősvak vizsgálatban az amprenavirt (1200 mg naponta kétszer) lamivudinnal és zidovudinnal kombinációban tartalmazó hármas kezelés szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a lamivudin és zidovudin tartalmú kettős kezelés. Mindazonáltal, az amprenavir (1200 mg naponta 2-szer) kevésbé volt hatásos, mint az indinavir, amikor mindkettőt különböző NRTI-kkel kombináltak egy nyílt vizsgálatban.

NRTI kezelésben már részesült, PI-kkel még nem kezelt felnőttek

Egy NRTI kezelésben már részesült, PI-kkel még nem kezelt felnőtteken (n = 504) végzett nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálatban a különböző NRTI-k és az amprenavir (1200 mg naponta kétszer) kombinációja kevésbé bizonyult hatékonynak, mint az NRTI-k és az indinavir kombinációja. Azon betegek aránya, akiknél a 48. héten a plazma HIV RNS < 400 kópia/ml volt, az amprenavir kombináció esetén 30%, míg az indinavir kombináció esetén 46% volt az intent-to-treat elemzésben (minden hiányzó érték, vagy a kezelés idő előtti megszakítása eredménytelenség, azaz ≥ 400 kópia/ml).

Többféle retrovírus-ellenes kezelésben részesült gyermekek

Két klinikai vizsgálatot végeztek HIV fertőzött, 2-18 éves korú 288 gyermek bevonásával, akik közül 152 már kapott PI kezelést. A vizsgálatokban az Agenerase belsőleges oldatot és kapszulát értékelték, naponta 3-szor 15 mg/ttkg, naponta 3-szor 20 mg/ttkg, naponta 2-szer 20 mg/ttkg és naponta 2-szer 22,5 mg/ttkg adagolásával, de a többség naponta 2-szer 20 mg/ttkg-ot kapott. A legalább 13 éves és legalább 50 kg testtömegű gyermekek 1200 mg Agenerase-t kaptak naponta 2-szer. Kis adagú ritanavirt nem adagoltak egyidejűleg, és a PI kezelésben már részesültek többsége előzőleg már kapott legalább egy (78%) vagy két NRTI-t (42%) az Agenerase-zal együtt. A 48. héten a beválasztottak kb. 25%-ában volt a plazma HIV-1 RNS <10,000 kópia/ml és 9%-nál <400 kópia/ml, a kiindulási CD4 sejtszámtól való eltérés pedig átlagosan 26 sejt/mm³ (n=74). Ezen adatok alapján óvatosan kell mérlegelni a támogatás nélküli Agenerase várható előnyeit PI kezelésben már részesült gyermekek legjobb kezelésének megválasztásakor. A kis dózisú ritanavirral kombinációban adott Agenerase hatásosságát és biztonságosságát klinikai szempontból még nem értékelték.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: az amprenavir szájon át bevéve gyorsan és jól felszívódik. Az abszolút biohasznosulás nem ismert, mivel terápiás célra megfelelő intravénás gyógyszerformája nincs. Az orálisan adott, jelzett amprenavir adag kb. 90%-a jelent meg a vizeletben és a székletben, főként mint amprenavir metabolit. A per os bevételt követően az amprenavir maximális szérumszintjének eléréséhez szükséges átlagos idő (t_{max}) 1-2 óra között van a kapszula esetében, és 0,5-1 óra a belsőleges oldatnál. 10-12 óra múlva egy második csúcsot is megfigyeltek, amely vagy késleltetett abszorpcióval vagy enterohepatikus körforgással magyarázható.

Terápiás adagok (napi kétszer 1200 mg) esetén az amprenavir átlagos maximális steady state koncentráció (C_{max}) értéke a kapszula esetében 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81), és a minimum steady state koncentráció (C_{min}) 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Az átlagos AUC érték a 12 órás adagolási intervallum alatt 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (3,02-32,95) volt. Az 50 mg-os és a 150 mg-os kapszulák bioegyenértékűek voltak. Azonos dózisok esetén a belsőleges oldat biohasznosulása kisebb, mint a kapszuláé: AUC értéke kb. 14%-kal, míg a C_{max} értéke 19%-kal alacsonyabb (lásd 4.2 pont).

Az amprenavir AUC és C_{min} értéke 64%-kal, illetve 508%-kal emelkedett, a C_{max} pedig 30%-kal csökkent, amikor ritonavirt (100 mg naponta kétszer) adtak együtt amprenavirral (600 mg naponta kétszer), azokhoz az értékekhez képest, melyeket naponta kétszer 1200 mg amprenavir adagokkal értek el.

Bár az amprenavir étkezéssel együtt történő bevétele az amprenavir AUC értékét 25%-kal csökkenti, nem befolyásolja az amprenavir plazmakoncentrációját 12 órával a bevétel után (C_{12}). Ezért, bár az étkezés befolyásolta a felszívódás mértékét és sebességét, a steady state állapot $C_{min,ss}$ értékére nem volt hatással.

Megoszlás: a látszólagos megoszlási térfogat kb. 430 liter (6 l/kg, 70 kg-os testtömeggel számolva), ez nagy megoszlási térfogatra utal és arra, hogy az amprenavir szabadon penetrál a szövetekbe a szisztémás keringésből. Az amprenavir koncentrációja a cerebrospinális folyadékban nem éri el a plazmakoncentráció 1%-át.

In vitro vizsgálatokban az amprenavir fehérjekötődése kb. 90%-volt. Az amprenavir elsődlegesen az alfa₁ savas-glikoproteinhez (AAG), de az albuminhoz is kötődik. Az antiretrovirális terápia során az AAG koncentrációjának csökkenése volt tapasztalható. Ez a változás csökkenti a plazma összhatóanyag koncentrációját, azonban a kötetlen amprenavir mennyisége, amely a hatékony részt jelenti, valószínűleg változatlan. Annak ellenére, hogy a szabad hatóanyag abszolút koncentrációja változatlan marad, a szabad hatóanyag aránya az összhatóanyag koncentrációjával együtt változik a steady state állapot $C_{max,ss}$ és $C_{min,ss}$ értéke között az adagolási intervallum alatt. Ez az összes hatóanyag látszólagos megoszlási térfogatát is megváltoztatja, de a szabad hatóanyag megoszlási térfogata nem változik.

Elsődlegesen az AAG-hoz kötődő gyógyszerekkel a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló klinikai jelentőségű kölcsönhatások nem voltak megfigyelhetők. Ezért amprenavirral plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölcsönhatásnak kicsi a valószínűsége.

Metabolizmus: az amprenavirt elsődlegesen a máj metabolizálja és a vizelettel 3%-nál kevesebb választódik ki változatlan formában. A metabolizmust elsősorban a citokróm P450 CYP3A4 enzim végzi. Az amprenavir a CYP3A4 szubsztrátja és inhibitora. Ezért óvatosan kell eljárni, ha az Agenerase-t olyan gyógyszerekkel adjuk együtt, melyek a CYP3A4 enzim induktorai, inhibitorai vagy szubsztrátjai (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Elimináció: az amprenavir plazma eliminációs felezési ideje 7,1–10,6 óra. Az amprenavir felezési ideje a plazmában növekszik, ha az Agenerase kapszulákat ritonavirral együtt adják. Az orálisan adott többszöri amprenavir adagokat (napi kétszer 1200 mg) követően nem tapasztaltak jelentős gyógyszerkumulációt. Az amprenavir eliminációja elsődlegesen a máj-metabolizmus útján történik, és kevesebb mint 3 %-a ürül változatlan formában a vizelettel. A vizeletben megjelenő metabolitok és a változatlan amprenavir együttesen a bevitt amprenavir adag 14%-át teszik ki, míg kb. 75% a széklettel távozik.

Különleges betegcsoportok:

Gyermek betegek: az amprenavir farmakokinetikája gyermekekben (4 éves életkorban és e felett) azonos a felnőttekével. A napi kétszer 20 mg/kg és a napi háromszor 15 mg/kg adagok az Agenerase kapszulákból, azonos plazmakoncentrációt biztosítottak a felnőttek napi kétszer 1200 mg-os adagjával. Az Agenerase belsőleges oldatból az amprenavir biohasznosulása 14%-kal kisebb, mint a kapszulából.

Ezért az Agenerase kapszulát és az Agenerase belsőleges oldatot nem lehet egymással felcserélni csupán a hatóanyagtartalom mg/mg alapon történő átszámításával.

Időskorúak: az amprenavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.

Vesekárosodás: vesekárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat. Az amprenavir terápiás adagjának kevesebb, mint 3%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A vesekárosodás ezért csak minimálisan befolyásolja az amprenavir eliminációját, és nem szükséges a kezdő adag módosítása. A ritonavir renalis clearance-e ugyancsak elhanyagolható, ezért a vesekárosodás hatása az amprenavir és a ritonavir kiválasztására valószínűleg minimális.

Májkárosodás: közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken az amprenavir farmakokinetikája jelentősen megváltozik. Az AUC érték közel háromszorosára nőtt mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeken és négyszeresére nőtt a súlyos májkárosodásban esetén. A clearance az AUC-val arányosan szintén csökkent. Ezért ezen betegek adagjait csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). Ez az adagolási rend olyan amprenavir szinteket eredményez, melyek hasonlóak az egészséges önkéntesekben elérthez, naponta kétszer 1200 mg adása esetén, ritonavir egyidejű adagolása nélkül.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokon és egereken végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokban jóindulatú hepatocellularis adenomákat észleltek a hímekben olyan expozíciós szinteknél, melyek 2,0-szorosát (egerek) vagy 3,8-szorosát (patkányok) jelentették az emberben elértnek, naponta kétszer 1200 mg önmagában adott amprenavir után. Hím egerekben elváltozott hepatocellularis góccokat találtak olyan adagok esetén, melyek legalább 2,0-szorosai voltak a humán terápiás expozíciónak.

A hepatocellularis carcinoma előfordulása minden amprenavirral kezelt hím egércsoportban magasabb volt. Ugyanakkor ez a gyakoriság nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a kontroll hím egerektől, a megfelelő tesztekben. Az ezen vizsgálatokban megjelent hepatocellularis adenomák és carcinomák kialakulásának mechanizmusát nem derítették fel, és az észlelt hatások jelentősége emberre nézve bizonytalan. Azonban a klinikai vizsgálatok és a forgalmazás utáni alkalmazás humán expozíciós adatai kevés bizonyítékot szolgáltatottak ezen észlelések klinikai jelentőségének alátámasztására.

Az amprenavir az *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban nem volt mutagén vagy genotoxikus, beleértve a baktérium reverz mutációt (Ames teszt), az egér lymphoma, a patkány micronucleus tesztet és az emberi lymphocytaikon vizsgált kromoszóma elváltozásokat.

Az érett állatokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a klinikailag releváns észrevételek a májat érintő és a gastrointestinalis zavarokra korlátozódtak. A máj-toxicitás tüneteinek a májenzimeknek és a máj tömegének megnövekedése, valamint a szövettani elváltozások, így a májsejt-necrosis, tartoztak. Ez a máj-toxicitás a klinikai alkalmazás során az AST, ALT és az alkalikus foszfatáz aktivitás mérésével ellenőrizhető és kimutatható. Ennek ellenére a klinikai vizsgálatok során sem az Agenerase kezelés alatt, sem annak abbahagyása után nem észleltek jelentős máj-toxicitást.

Az amprenavir nem befolyásolta a fertilitást. Helyi toxicitási és érzékenységi vizsgálatokat állatokon nem végeztek, de a nyulak szemén enyhe irritációt tapasztaltak.

A négy napos kortól kezelt fiatal állatokon végzett toxicitási vizsgálatok magas mortalitást mutattak mind a kontroll állatoknál, mind az amprenavirral kezeltéknél. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a fiatal állatoknál hiányoznak azok a teljesen kifejlődött anyagcsereutak, amelyek lehetővé teszik az amprenavirnak, ill. a készítmény egyes fontos összetevőinek (pl. propilén-glikol, PEG 400) kiválasztását. Ugyanakkor a PEG 400 okozta anaphylaxiás reakciók lehetősége nem zárható ki. Az Agenerase gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát 4 évesnél fiatalabb gyermekeken eddig még nem állapították meg.

Vemhes egerekben, nyulakban és patkányokban az embrio-faetalis fejlődést lényegesen érintő hatások nem voltak. Azonban a terápiás dózis után várható humán értékekhez képest jelentősen kisebb (nyulak), vagy nem szignifikánsan nagyobb (patkányok) szisztémás plazma expozíció esetén számos kisebb változást észleltek mint a thymus megnyúlása és kisebb csontváz-eltérések, melyek a fejlődés késleltetését jelzik. Nyulakban és patkányokban a placenta tömegének dóziszfüggő megnövekedését figyelték meg, ami a placenta funkcióra kifejtett hatást jelzi. Ezért az Agenerase kezelésben részesülő fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt (pl. barrier módszer).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulahéj:

zselatin,
glicerin,
D-szorbit (E420) és szorbitánok oldata,
titán-dioxid,
piros jelölő tinta.

Kapszula tartalma:

D-alfa-tokoferol-polietilén-glikol(1000)-szukcinát (TPGS),
makrogol 400 (PEG 400),
propilén-glikol.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A gyógyszer tartályát jól lezárva kell tartani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy vagy két fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, amelyek mindegyike 240 kapszulát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue

Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/148/002

EU/1/00/148/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2000. október 20.

Az utolsó megújítás dátuma: 2005. november 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Agenerase 15 mg/ml belsőleges oldat.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az Agenerase belsőleges oldat tartalma: 15 mg/ml amprenavir.

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

A belsőleges oldat tiszta, halványsárga-sárga színű, szőlő, rágógumi és borsmenta ízű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Agenerase belsőleges oldat, kombinációban adva más antiretrovirális szerekkel, proteázgátlókkal (PI) már kezelt HIV fertőzött felnőttek és 4 évesnél idősebb gyermekek kezelésére javallt. Az amprenavir kezelést az egyéni vírusrezisztencia ismeretében és a beteg előzetes antiretrovirális kezelése alapján kell választani (lásd 5.1 pont).

A ritonavirrel támogatott Agenerase belsőleges oldat előnyeit még nem igazolták sem PI-kezelésben még nem részesült, sem PI-kezelést már kapott betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elrendelnie.

A betegek figyelmét fel kell hívni a teljes előírt adagolás betartásának a fontosságára.

Az Agenerase belsőleges oldatot szájon át alkalmazzák, és táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Az Agenerase kapszula formában is forgalomban van. Az Agenerase belsőleges oldatból az amprenavir biohasznosulása 14 %-kal kisebb, mint a kapszula esetében. Ezért az Agenerase kapszulát és az Agenerase belsőleges oldatot nem lehet egymással felcserélni csupán a hatóanyagtartalom mg/mg alapon történő átszámításával (lásd 5.2 pont).

A beteg hagyja abba az Agenerase belsőleges oldat szedését, amint képes lenyelni a kapszulát (lásd 4.4 pont).

4 éves és annál idősebb, a kapszulákat lenyelni képtelen betegek: az Agenerase belsőleges oldat ajánlott adagja 17 mg (1,1 ml)/kg, naponta háromszor, más antiretrovirális szerekkel kombinálva. A teljes napi adag ne haladja meg a 2800 mg-ot (lásd 5.1 pont).

Az amprenavir és az alacsony dózisú ritonavir vagy más proteázgátlók közötti farmakokinetikai interakciót gyermekeken még nem vizsgálták. Továbbá, mivel az Agenerase belsőleges oldat és a kis

dózisú ritonavir egyidejű alkalmazásával kapcsolatban dózisaajánlást nem lehet adni, ezt a kombinációt kerülni kell ennél a betegcsoportnál.

4 év alatti gyermekek: az Agenerase belsőleges oldat ellenjavallt 4 évnél fiatalabb gyermekeknek (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Időskor: az amprenavir farmakokinetikáját, hatékonyságát és gyógyszerbiztonságát 65 évnél idősebb betegeken nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás: Jóllehet az amprenavir dózisának módosítása nem látszik szükségesnek, az Agenerase belsőleges oldat ellenjavallt veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás: az Agenerase belsőleges oldat ellenjavallt májkárosodásban vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont) (lásd az Agenerase kapszula alkalmazási előírását).

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

A nagy mennyiségű propilén-glikol összetevő toxicitásának potenciális kockázata miatt az Agenerase belsőleges oldat ellenjavallt csecsemőknek és gyermekeknek négy éves kor alatt, terhes nőknek, valamint májkárosodásban vagy -elégtelenségben és veseelégtelenségben szenvedő betegeknek. Az Agenerase belsőleges oldat egyidejű alkalmazása diszulfirammal vagy egyéb, az alkohol metabolizmusát csökkentő gyógyszerekkel (pl. metronidazol), vagy alkoholtartalmú (pl. ritonavir belsőleges oldat) vagy további propilén-glikolt tartalmazó készítményekkel ugyancsak ellenjavallt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az Agenerase nem adható együtt szűk terápiás index-szel rendelkező gyógyszerekkel, melyek a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim szubsztrátjai. Az együttadás ezen szerek metabolizmusának kompetitív gátlását okozhatja, ezáltal fennáll a lehetsége olyan súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásának mint szívritmus zavar (pl. amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimoizid), légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio (pl. per os triazolám és per os midazolám (a parenteralisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban), vagy perifériás vasospasmus vagy ischaemia és más szövetek ischaemiája, beleértve a cerebrális vagy myocardialis ischaemiát (pl. ergot származékok).

Rifampicin és a kis dózisú ritonavirrel együtt adott Agenerase kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Amprenavirral kezelt betegek nem szedhetnek orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményeket, mert az együttes alkalmazás során csökkenhet az amprenavir plazmakoncentrációja és klinikai hatása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Agenerase, illetve bármely más jelenlegi antiretrovirális terápia nem szünteti meg a HIV fertőzést, és a szervezetükben még kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. A jelenlegi antiretrovirális terápiákról, beleértve az Agenerase-t is, nem bizonyosodott be, hogy megelőzik a HIV-fertőzés másokra történő átvitelének kockázatát, szexuális érintkezés vagy fertőzött vér útján. Ezért továbbra is megfelelő elővigyázatossági óvintézkedéseket kell alkalmazni.

A jelenlegi farmakodinámiás adatok alapján az amprenavirt legalább két másik antiretrovirális szerrel kombinálva kell alkalmazni. Az amprenavir monoterápiában történő alkalmazása esetén gyorsan megjelennek a rezisztens vírusok (lásd 5.1 pont).

Májbetegség: az amprenavir és a propilénlikol segédanyag elsősorban a májon át metabolizálódik, az Agenerase belsőleges oldat ellenjavallt májkárosodásban vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetében (lásd 4.3 pont).

Agenerase belsőleges oldattal kezelt betegeket, elsősorban azokat, akiknél vesekárosodás áll fenn, vagy csökkent a propilénlikol metabolizáló képességük (pl. ázsiai származásúak), szoros megfigyelés alatt kell tartani, az oldat magas propilénlikol tartalma (550 mg/ml) következtében esetleg kialakuló mellékhatások miatt, mint epilepsziás roham, kábultság, tachycardia, hyperosmolaritás, tejsavas acidosis, vesetoxicitás, haemolysis. A veseelégtelenségben, májkárosodásban vagy májelégtelenségben szenvedő betegekre, gyermekekre és terhes nőkre vonatkozóan lásd 4.3 pont. Az Agenerase belsőleges oldat együttadása kerülendő diszulfirammal vagy olyan gyógyszerekkel, melyek csökkentik az alkohol metabolizációját (pl. metronidazol), valamint alkoholtartalmú (pl. ritonavir orális oldat) vagy további propilénlikolt tartalmazó készítményekkel (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Gyógyszerkészítmények - interakciók

Agenerase, ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezeléssel származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

A HMG-CoA redukázgátló lovasztatin és szimvasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, ezért az Agenerase együttadása lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal nem ajánlott, tekintettel a myopathiák, köztük a rhabdomyolysis fokozott kockázatára. Az Agenerase óvatosan adható együtt atorvasztatinnal, amelyet a CYP3A4 kisebb mértékben metabolizál. Ilyenkor mérlegelni kell az atorvasztatin adagjának csökkentését. Ha HMG-CoA redukáz gátló kezelés javallt, pravasztatin vagy fluvasztatin választandó (lásd 4.5 pont).

Néhány gyógyszer esetében, mely súlyos vagy életveszélyes mellékhatásokat okozhat, mint a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, triciklikus antidepresszánsok, kinidin és warfarin (monitorozni kell az International Normalised Ratio-t), lehetőség van a plazmakoncentráció ellenőrzésére; ezzel minimálisra csökkenthető az együttadásból származó súlyos mellékhatások kockázata.

Az Agenerase egyidejű alkalmazása halofantrinnal vagy lidokainnal (szisztémás) nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Antikonvulzívumok (karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin) alkalmazásakor óvatosság szükséges. Az Agenerase hatása csökkenhet az amprenavir koncentráció csökkenése következtében, egyidejűleg ilyen gyógyszereket is szedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

Immunszuppresszív gyógyszerek (ciklosporin, takrolimus, rapamicin) terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Agenerase-zal egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges Agenerase és PDE5 inhibitorok (pl. a szildenafil és a vardenafil) egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

Óvatosság szükséges Agenerase és delavirdin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

Ajánlatos a rifabutin adagját legalább 50%-kal csökkenteni, ha Agenerase-zal alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

A hormonális fogamzásgátlók hatékonysága az amprenavirral történő metabolikus interakció lehetősége miatt megváltozhat, de nincs elég információ ahhoz, hogy a kölcsönhatás jellegét előre látni lehessen. Ezért a fogamzóképes nőknek más megbízható fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott (lásd 4.5 pont).

Az amprenavir együttadása metadonnal a metadon koncentrációk csökkenését okozza. Ezért, ha metadont és amprenavirt egyidejűleg adnak, a beteget meg kell figyelni, nem jelentkeznek-e ópiát-elvonási tünetek, különösen ha kis dózisú ritonavirt is kapott. Jelenleg nem lehet ajánlást adni az amprenavir adagjának módosítására, ha az amprenavirt metadonnal együtt adagolják.

Az Agenerase belsőleges oldat E-vitamint tartalmaz (46 NE/ml), ezért további E-vitamin-pótlás nem ajánlott.

Az Agenerase belsőleges oldat 1 mg káliumot tartalmaz ml-enként. Ezt figyelembe kell venni, ha olyan betegnek rendelik, akiknek a veseműködése csökkent vagy kálium-megszorító étrenden vannak.

Az Agenerase belsőleges oldat 4 mg nátriumot tartalmaz ml-enként. Ezt figyelembe kell venni, ha olyan betegnek rendelik, akik nátrium-megszorító étrenden vannak.

Bőrkiütés/bőrreakciók

A legtöbb beteg, akin a kezelés során enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütés alakult ki, folytathatja az Agenerase szedését. Megfelelő antihisztaminokkal (pl. cetirizin-dihidroklorid) a viszketés csökkenthető, és a kiütés megszűnése gyorsítható. Amennyiben a kiütéshez szisztémás vagy allergiás tünetek társulnak, vagy az a nyálkahártyára is kiterjed, az Agenerase-t végleg le kell állítani (lásd 4.8 pont).

Hyperglykaemia

Proteázgátlókat is tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél előfordult újonnan kialakuló diabetes mellitus, hyperglykaemia vagy a meglévő diabetes súlyosbodása. Néhány esetben a hyperglykaemia súlyos volt, és egyes esetekben ketoacidózissal járt együtt. Sok betegnek nem volt egyértelmű a klinikai állapota, némelyik olyan szerrel történő kezelést igényelt, melyek diabetes mellitust vagy hyperglykaemiát válthatnak ki. Az Agenerase-kezelés megkezdése előtt, majd a terápia során rendszeres időközönként vércukorvizsgálatot kell végezni.

Lipodystrophia

HIV betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia). Ennek a jelenségnek a hosszútávú következményei jelenleg nem ismeretesek. Nem teljesen ismert a mechanizmusa sem. Feltételezik, hogy a visceralis lipomatososis és a proteáz-inhibitorok, valamint a lipodystrophia és a nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitorok között összefüggés van. A lipodystrophia fokozott kockázatát olyan egyedi tényezőkkel is összefüggésbe hozták, mint az idősebb kor és gyógyszerek, pl. a hosszabb időtartamú antiretrovirális kezelés és az azzal kapcsolatos anyagcserezavarok. A klinikai vizsgálatnak ki kell terjednie a megváltozott zsíreloszlás fizikai jeleire is.

Lipidszint-emelkedés

Az amprenavir-kezelés következtében a triglicerid-és koleszterin-koncentráció megemelkedik. Az Agenerase-kezelés megkezdése előtt, majd a terápia során rendszeres időközönként mérni kell a triglicerid- és a koleszterinszintet, lásd 4.8 pont.

A lipid-rendellenességeket a klinikai képnek megfelelően kell kezelni.

Hemofiliás betegek

Proteázgátlókkal kezelt A és B típusú hemofiliás betegeknél a vérzékenység fokozódását figyelték meg, beleértve spontán bőr haematómák és haemarthrosisok jelentkezését. Egyes betegeknél további VIII-as faktort is adtak. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a

megszakított kezelést újraindították. Oki összefüggés feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem ismert. A hemofiliás betegekkel közölni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés veszélye.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (*combination antiretroviral therapy*, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladáshoz vezethet, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy*, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az amprenavir elsősorban a májban a CYP3A4 enzimén metabolizálódik. Ezért azok a gyógyszerek, amelyek szintén itt metabolizálódnak, vagy amelyek módosítják a CYP3A4 aktivitását, megváltoztathatják az amprenavir farmakokinetikáját. Ugyanígy az amprenavir is módosíthatja olyan egyéb gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek ugyanilyen módon metabolizálódnak.

A társítás ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

CYP3A4 szubsztrátok szűk terápiás index-szel

Az Agenerase nem adható egyidejűleg olyan gyógyszerekkel, melyek hatóanyaga szűk terápiás indexű, és a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) szubsztrátja. Együttes alkalmazásuk ezen hatóanyagok metabolizmusának a kompetitív gátlásához vezethet, így emelkedhet a plazmaszintjük és súlyos és/vagy életveszélyes nemkívánatos hatások alakulhatnak ki, mint szívritmus zavar (pl. amiodaron, asztemizol, bepridil, ciszaprid, pimozid, kinidin, terfenadin), vagy perifériás vasospasmus vagy ischaemia (pl. ergotamin, dihidroergotamin) (lásd 4.3 pont).

Rifampicin

A rifampicin erős CYP3A4-induktor, és kimutatták, hogy az amprenavir AUC-értékét 82%-kal csökkenti, amelynek következménye a virológiai válasz elmaradása és rezisztencia kialakulása lehet. Amikor az expozíció csökkenését a ritonavirrel adott egyéb proteázgátlók adagjának emelésével próbálták kivédeni, a májreakciók gyakoriságának növekedését észlelték. Rifampicin és a kis dózisú ritonavirrel együtt adott Agenerase kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Orbánfü (Hypericum perforatum)

Az amprenavir szérumszintje csökkenhet orbánfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítmények egyidejű alkalmazása esetén. Ennek az az oka, hogy az orbánfü serkenti a gyógyszermetabolizáló enzimeket. Ezért orbánfüvet tartalmazó gyógynövény készítmények kombinációja Agenerase-zal nem ajánlott. Ha a beteg már szedi az orbánfüvet, az amprenavir, és lehetőleg a vírus szinteket is ellenőrizni kell, és le kell állítani az orbánfüvet. Az orbánfü abbahagyása után az amprenavir szintek emelkedhetnek. Az amprenavir adagját megfelelően módosítani kell. Az indukciós hatás az orbánfü kezelés abbahagyása után legalább 2 hétig tart (lásd 4.3 pont).

- Egyéb kombinációk

Az alábbi kölcsönhatásokat felnőtteknél figyelték meg.

Antietrovirális szerek

- **Proteázgátlók (PI-k):**

Indinavir: amprenavirral történt együttadásakor az indinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 38 %-kal, 27 %-kal, illetve 22 %-kal csökkent a felsorolás sorrendjében. A változások klinikai jelentősége nem ismert. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 33 %-kal, 25 %-kal, illetve 18 %-kal emelkedett. Indinavir és amprenavir együttadásakor egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani.

Szakinavir: amprenavirral történt együttadásakor a szakinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 19%-kal, 48%-kal csökkent, illetve 21 %-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. A változások klinikai jelentősége nem ismert. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 32%-kal, 14%-kal illetve 37%-kal csökkent. Szakinavirt amprenavirral kombinációban adagolva, egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani.

Nelfinavir: amprenavirral történt együttadásakor a nelfinavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke 15%-kal, 14%-kal, illetve 12%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. Az amprenavir C_{max} értéke 14%-kal csökkent, míg az AUC és C_{min} értéke 9%-kal, illetve 189%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében. Nelfinavirt amprenavirral kombinációban adagolva, egyik gyógyszer adagját sem szükséges módosítani (lásd lejjebb efavirenz).

Ritonavir: az amprenavir AUC és C_{min} értéke 64%-kal, illetve 508%-kal emelkedett a felsorolás sorrendjében, és a C_{max} értéke 30%-kal csökkent, amikor ritonavirt (100 mg naponta kétszer) amprenavir kapszulával (600 mg naponta kétszer) adták együtt, azokhoz az értékekhez képest, melyeket naponta kétszer 1200 mg amprenavir kapszula adagokkal értek el. Klinikai vizsgálatokban az amprenavirt naponta kétszer 600 mg és a ritonavirt naponta kétszer 100 mg dózisban alkalmazzák; megerősítve ezen adagolási rend biztonságos voltát és hatékonyságát.

Agenerase belsőleges oldat és ritonavir belsőleges oldat egyidejűleg nem adható (lásd 4.3 pont).

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): egy nyílt elrendezésű, nem éhgyomorral végzett farmakokinetikai vizsgálatban a lopinavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 38%-kal, 28%-kal, illetve 52%-kal csökkent, amikor amprenavirt (750 mg naponta kétszer) adtak Kaletra-val (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir naponta kétszer). Ugyanabban a vizsgálatban az amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 72%-kal, 12%-kal, illetve 483%-kal emelkedett, azokhoz az értékekhez képest, melyeket a szokásos amprenavir adagokkal (1200 mg naponta kétszer) értek el

Az amprenavir (600 mg naponta kétszer) és Kaletra kombinációjával (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir naponta kétszer) elért amprenavir plazma C_{min} értékek kb. 40-50%-kal alacsonyabbak voltak, mint amikor amprenavirt adtak (600 mg naponta kétszer) naponta kétszer 100 mg ritonavirrel kombinációban. Ritonavir hozzáadása az amprenavir plusz Kaletra adagolási rendhez, megnöveli a lopinavir C_{min} értékeket, de az amprenavir C_{min} értékeket nem emeli. Nem adható dózisajánlás amprenavir és Kaletra együttadásához, de gondos monitorozás ajánlott, mivel nem ismert ennek a kombinációnak a gyógyszerbiztonsága és hatékonysága.

- **Nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k):**

Zidovudin: amprenavirral történt együttadásakor a zidovudin AUC, és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 31%-kal és 40%-kal emelkedett. Az amprenavir AUC és C_{max} értéke nem változott. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha zidovudint amprenavirral kombinációban adnak.

Lamivudin: amprenavirral történt együttadás során sem a lamivudin, sem az amprenavir AUC vagy C_{max} értéke nem változott. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha lamivudint amprenavirral kombinációban adnak.

Abakavir: amprenavirral történt együttadásakor az abakavir AUC, C_{min} vagy C_{max} értéke nem változott. Ugyanakkor az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 29%-kal, 27%-kal, illetve 47%-kal emelkedett. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha abakavirt amprenavirral kombinációban adnak.

Didanozin: az amprenavir és didanozin együttadásakor farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. Ennek ellenére, mivel a didanozin antacidot tartalmaz, a két szer bevétele között legalább egy óra eltérés ajánlott (lásd lejjebb Antacidok).

- ***Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k):***

Efavirenz: felnőttekben az efavirenz kb. 40%-kal csökkentette az amprenavir C_{max} , AUC és $C_{min,ss}$ és értékeit. Ha az amprenavirt és ritonavirral kombinációban adják, az efavirenz hatását ellensúlyozza a ritonavir farmakokinetikai jellegű hatásfokozó tulajdonsága. Ezért, ha az efavirenzet amprenavirral (naponta kétszer 600 mg) és ritonavirral (naponta kétszer 100mg) kombinációban adják, adagmódosításra nincs szükség.

Továbbá, ha az efavirenzet amprenavirral és nelfinavirral kombinációban adják, egyik szer adagját sem kell módosítani.

Amprenavirral és szakinavirral kombinált efavirenz kezelé nem javasolt, mivel mindkét proteáz-inhibitor expozíciója csökkenne.

Amprenavir, egy másik proteázgátló és efavirenz együttadására vonatkozóan gyermekeknek nem adható dóziszajánlás.

Nevirapin: a nevirapin többi HIV proteázgátlóra gyakorolt hatása és a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a nevirapin csökkentheti az amprenavir szérumkoncentrációját.

Delavirdin: a delavirdin AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 61%-kal, 47%-kal, ill. 88%-kal csökkent, ha amprenavirral adták. A z amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értéke a felsorolás sorrendjében 130%-kal, 40%-kal, ill.125%-kal nőtt.

Nem adható dóziszajánlás az amprenavir és a delavirdin együttadásához. Ha ezeket a gyógyszereket egyidejűleg alkalmazzák, óvatosság tanácsos, mivel csökkenhet a delavirdin hatékonysága, a csökkent és esetleg szubterápiás plazmakoncentrációk miatt.

Antibiotikumok/gombaellenes szerek

Rifabutin: amprenavirral történt együttadásakor a rifabutin plazma AUC értéke 193%-kal emelkedett, és gyakoribbak lettek a rifabutinnal összefüggő mellékhatások. A rifabutin plazmaszintjének emelkedését valószínűleg az okozza, hogy az amprenavir gátolja a rifabutin CYP3A4 enzimen történő metabolizmusát. Amennyiben az Agenerase és az rifabutin együttadása klinikailag szükséges, a rifabutin adagját legalább a felére ajánlatos csökkenteni, bár klinikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Klaritromicin: amprenavirral történt együttadásakor a klaritromicin AUC és C_{min} értékei nem változtak, a C_{max} 10%-kal csökkent. Az amprenavir AUC, C_{min} és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 18%-kal, 39%-kal, illetve 15%-kal emelkedett. Egyik szernek az adagját sem szükséges változtatni, ha klaritromicint amprenavirral kombinációban adnak.

Eritromicin: az Agenerase és az eritromicin együttadására vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek, azonban a két gyógyszer együttadásakor mindkét szer plazmaszintje emelkedhet.

Ketokonazol/itakonazol: amprenavirral történt együttadásakor a ketokonazol AUC és C_{max} értéke a felsorolás sorrendjében 44%-kal, illetve 19%-kal emelkedett. Az amprenavir AUC és C_{max} értéke 31%-kal emelkedett, illetve 16%-kal csökkent. Az itakonazol koncentrációk várhatóan hasonló módon emelkednek, mint a ketokonazol esetében. Semelyik gyógyszer az adagját sem szükséges változtatni, ha vagy ketokonazolt, vagy itakonazolt amprenavirral kombinációban adnak.

Metronidazol: az Agenerase belsőleges oldat ellenjavallt metronidazollal kezelt betegeknek (lásd 4.3 pont).

Egyéb lehetséges kölcsönhatások

Az alábbiakban felsorolt egyéb gyógyszerek, köztük a CYP3A4 szubsztrátjai, inhibitorai vagy induktorai, Agenerase-zal együttadva azzal kölcsönhatásba léphetnek. Ezeknek a lehetséges kölcsönhatásoknak a klinikai jelentősége nem ismert és nem vizsgálták. A betegeket éppen ezért az ilyen gyógyszerekkel összefüggő toxikus reakciók észlelése miatt megfigyelés alatt kell tartani, ha ezeket az Agenerase-zal kombinációban alkalmazzuk.

Alkohol és az alkohol metabolizációját gátló szerek: Az Agenerase belsőleges oldat propilén-glikolt tartalmaz (550 mg/ml), amelyet elsődlegesen az alkohol-dehidrogenáz metabolizál. Ezért nem adható együtt diszulfirammal vagy egyéb olyan gyógyszerrel, mely csökkenti az alkohol metabolizációját (pl. metronidazol), továbbá alkoholt (pl. ritonavir belsőleges oldat) vagy propilén-glikolt tartalmazó készítménnyel (lásd. 4.3. és 4.4. pont).

Antacidok: a többi proteázgátlóval szerzett tapasztalatok alapján antacidok és Agenerase egyidejű bevétele nem ajánlott, mivel azok befolyásolhatják az amprenavir felszívódását. Az antacidok és az Agenerase bevétele között legalább egy óra eltérés ajánlott.

Antikonvulzív hatóanyagok: az ismerten enziminduktor antikonvulzív hatóanyagok (fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin) egyidejű alkalmazása amprenavirral, az amprenavir plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti. Ezeknek a kombinációknak az alkalmazása során óvatosság szükséges, és a terápiás koncentrációk monitorozása ajánlott (lásd 4.4 pont).

Kalciumcsatorna-blokkolók: az amprenavir megnövelheti a kalciumcsatorna-blokkolók, így az amlodipin, diltiazem, felodipin, izradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin és verapamil szérumkoncentrációját, ami ezen szerek hatásának és toxicitásának fokozódását eredményezheti.

Erectilis dysfunctio gyógyszerei: a többi proteázgátlóval szerzett tapasztalatok alapján óvatosan kell eljárni, ha Agenerase-zal kezelt betegek PDE5 inhibitorokat (pl. szildenafil és vardenafil) kapnak. Egyidejű alkalmazásuk Agenerase-zal jelentősen megnövelheti a PDE5 inhibitorok plazmakoncentrációját, és az azokkal kapcsolatos mellékhatások, köztük a hypotensio, látászavarok és priapismus, gyakorisága növekedhet (lásd 4.4 pont).

Flutikazon-propionát (kölcsönhatás ritonavirrel): egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatban, a naponta kétszer adott 100 mg ritonavir kapszula és (naponta négyszer adott) 50 µg intranazális flutikazon-propionát 7 napig történő együttadása a flutikazon-propionát vérszintjét szignifikánsan megemelte, míg az intrinsic kortizol-szintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum mellett 82-89%). Nagyobb hatás várható a flutikazon-propionát belélegzésekor. Szisztémás kortikoszteroid hatásokat jelentettek, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót, ritonavir és inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionát kezelésben részesülő betegeken, és ez más a P4503A által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budezonid) esetében is előfordulhat. Ennek következtében Agenerase, ritonavir és ezen glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezeléssel származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát (lásd 4.4 pont). Szükséges lehet a glükokortikoid adagjának csökkentése a lokális és a szisztémás hatások fokozott ellenőrzése mellett, vagy egy olyan glükokortikoidra történő áttérés, mely nem a CYP3A4 szubsztrátja (pl. beklometazon). Ezen felül a glükokortikoid kezelést az adagok

fokozatos csökkentésével hosszabb idő alatt lehet megszüntetni. A magas szisztémás flutikazon vérszint hatása a ritonavir plazma szintjére nem ismert.

HMG-CoA reduktáz gátlók: azoknak HMG-CoA reduktáz gátlóknak, melyek metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, így a lovasztatinnak és szimvasztatinnak, valószínűleg jelentősen megemelkedik a plazmakoncentrációja amikor Agenerase-zal együtt adják. Mivel a HMG-CoA reduktáz gátlók megemelkedett koncentrációban myopathiát, így rhabdomyolysist okozhatnak, ezen gyógyszerek kombinálása Agenerase-zal nem ajánlott. Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A4-től. Ha Agenerase-zal adják, a lehető legkisebb atorvasztatin dózist kell alkalmazni. A pravasztatin és fluvasztatin nem a CYP3A4-en metabolizálódik, és proteázgátlókkal nem várható kölcsönhatás. Ha HMG-CoA reduktáz gátló kezelés javallt, pravasztatin vagy fluvasztatin választandó.

Immunszuppresszív szerek: az immunszuppresszívumok terápiás koncentrációjának gyakori monitorozása ajánlott addig, amíg a szintek stabilizálódnak, mivel a ciklosporin, a rapamicin és a takrolimusz plazmakoncentrációi megemelkedhetnek amprenavirrel történő egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont).

Midazolám: a midazolám nagymértékben metabolizálódik a CYP3A4 enzimén. Együttadása esetén Agenerase-zal, ritonavirrel vagy anélkül, jelentősen megnövekedhet ennek a benzodiazepinnek a koncentrációja. Az Agenerase és benzodiazepinek együttadásával nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. Más CYP3A4 inhibitorokra vonatkozó adatok alapján várható, hogy a midazolám plazmakoncentrációja szájon át történő adása esetén lényegesen magasabb. Ezért az Agenerase nem adható együtt per os adott midazolámmal (lásd 4.3 pont), míg Agenerase és parenteralis midazolám együttadása esetén óvatosság szükséges. Parenteralis midazolám és más proteázgátlók egyidejű alkalmazására vonatkozó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmaszintje 3-4 szeresére növekedhet. Ha a ritonavirrel vagy anélkül adott Agenerase-t parenteralis midazolámmal egyidejűleg alkalmazzák, ezt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio esetén a beteg gondos klinikai megfigyelése és megfelelő orvosi ellátása biztosítható. Mérlegelni kell a midazolám adagjának módosítását, különösen, ha nem csak egyetlen midazolám dózist alkalmaznak.

Metadon és ópiátszármazékok: amikor a metadont amprenavirral adták együtt, az aktív metadon enantiomer (R-enantiomer) C_{max} és AUC értéke a felsorolás sorrendjében 25%-kal, ill. 13%-kal csökkent, míg az inaktív metadon enantiomer (S-enantiomer) C_{max} , AUC és C_{min} értéke 48%-kal, 40%-kal, ill. 23%-kal lett alacsonyabb. Amikor a metadont amprenavirral adják együtt, a beteget meg kell figyelni, nem jelentkeznek-e ópiát-elvonási tünetek, különösen ha kis dózisu ritonavirt is kapott.

Összevetve egy korábbi, nem illesztett kontrollcsoporttal, a metadon és az amprenavir együttadása a szérum amprenavir AUC, C_{max} és C_{min} értékének 30%-os, 27%-os, ill. 25%-os csökkenését eredményezte a felsorolás sorrendjében. Az amprenavir adagjának módosításához, amprenavir és metadon együttadása esetén, nem adható jelenleg dózisajánlás, a nem illesztett, korábbi kontrollok adatainak velejáráó megbízhatatlansága miatt.

Orális antikoagulánsok: az International Normalised Ratio fokozott monitorozása javasolt abban az esetben, amikor az Agenerase-t warfarinnal vagy más orális antikoagulánssal adják, tekintettel azok antitrombotikus hatásának lehetséges csökkenésére vagy növekedésére (lásd 4.4 pont).

Szteroidok: az ösztrogének és a progesztogének kölcsönhatásba léphetnek az amprenavirral. A jelenlegi ismeretek alapján azonban a kölcsönhatás jellege nem határozható meg. 0,035 mg etinil-ösztradiol és 1,0 mg noretiszteron egyidejű adagolása az amprenavir AUC és C_{min} 22%-os, ill. 20%-os csökkenését eredményezte a felsorolás sorrendjében, míg a C_{max} nem változott. Az etinil-ösztradiol C_{min} értéke 32%-kal nőtt, míg a noretiszteron AUC és C_{min} 18%-kal, ill. 45%-kal emelkedett. A szülőképes nők esetében egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása ajánlott.

Triciklikus antidepresszánsok: a triciklikus antidepresszánsok terápiás és nemkívánatos hatásainak gondos monitorozása ajánlott, ha azokat (pl. a dezipramint és a nortriptilint) egyidejűleg alkalmazzák Agenerase-zal (lásd 4.4 pont).

Paroxetin: A paroxetin plazmakoncentrációja jelentősen csökkenhet, ha amprenavirral és ritonavirral együtt alkalmazzák. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa továbbra sem ismert. Korábbi összehasonlítás alapján a paroxetin nem változtatta meg az amprenavir farmakokinetikai paramétereit. Ezért, ha a paroxetint Agenerase-zal és ritonavirral egyidejűleg alkalmazzák, az ajánlott eljárás a paroxetin dózisének az antidepresszív válasz klinikai értékelése alapján történő beállítása. Továbbá azoknál a stabil paroxetin dózison lévő betegeknél, akik elkezdik az Agenerase- és ritonavir-kezelést, ellenőrizni kell az antidepresszív választ.

Egyéb anyagok: egyes hatóanyagok plazmakoncentrációja az amprenavir hatására megnövekedhet. Ezek közé tartoznak többek között a klozapin, a cimetidin, a dapszon és a loratadin. Egyes anyagok (pl. a (szisztémásan adott) lidokain és a halofantrin) Agenerase-zal adva súlyos nemkívánatos hatásokat okozhatnak. Együttes alkalmazásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség: nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az amprenavir alkalmazásáról terhes nők esetében. Állatkísérletekben reprodukív toxicitás mutatkozott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális rizikó ismeretlen. Terhesség alatt az Agenerase belsőleges oldat nem adható, a propilénglikol okozta magzati toxicitás veszélye miatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás: patkányok tejében találtak amprenavir-származékot, de az nem ismeretes, hogy az amprenavir kiválasztódik-e az anyatejbe. Vemhes patkányokon végzett reprodukív vizsgálatban, amelynek során az adagolás a méhben való megtapadástól a szoptatás végéig terjedt, a szoptatás alatt az utódokon lassabb testsúlynövekedést tapasztaltak. Az anyaállatok szisztémás expozíciója hasonló volt az ajánlott adag bevitelét követő humán expozícióhoz. Az utódok további fejlődését, beleértve a termékenységet és a reprodukív teljesítményt, nem befolyásolta az anyák amprenavir kezelése.

Ezért ajánlatos, hogy az amprenavir kezelésben részesülő anyák ne szoptassák csecsemőiket. Ezen túlmenően a HIV-fertőzött nőknek a HIV átvitelének elkerülése érdekében egyáltalán nem ajánlott, hogy szoptassák gyermekeiket.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Agenerase gyógyszerbiztonságát különböző anteretrovirális készítményekkel kombinációban tanulmányozták, ellenőrzött klinikai vizsgálatokban, 4 évesnél idősebb gyermekek és felnőtteken. Az Agenerase kezeléssel összefüggőnek tekintett mellékhatások gastrointesztinalis tünetek, kiütések és orális/periorális paraesthesia voltak. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, a kezelés kezdetén jelentkezett, és csak ritkán korlátozta a kezelést. Számos mellékhatás esetében nem tisztázott, hogy ezek az Agenerase-zal, a HIV kezelésére használt egyéb gyógyszerkészítménnyel függenek-e össze, vagy a betegség előrehaladásának a következményei.

Gyermekekben a gyógyszerbiztonsági jellemzők hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz.

A nemkívánatos reakciók az alábbiakban a MedRA szervrendszer szerinti osztályozása és a gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági besorolások:

Nagyon gyakori	≥1/10
Gyakori	≥1/100 – <1/10
Nem gyakori	≥1/1000 – <1/100
Ritka	≥1/10 000 – <1/1000

Az alábbi gyakorisági besorolás alapját a klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni terápiás adatok képezik.

A legtöbb alább felsorolt nemkívánatos esemény két klinikai vizsgálatból származik (PROAB3001, PROAB3006), PI kezelésben még nem részesült betegekkel, akik naponta kétszer 1200 mg Agenerase-t kaptak. Feltűntetésre kerülnek a (2-4-es fokozatú) mellékhatások, amelyeket a vizsgálatok a vizsgálati gyógyszerrel összefüggésbe hozhatónak jelentettek, és amelyek a betegek > 1%-ában fordultak elő, ugyanúgy, mint a 3-4 fokozatú, a kezelés alatt kialakuló laboratóriumi eltérések. Megjegyzendő, hogy az összehasonlító csoportok háttéradatai nincsenek figyelembe véve.

Anyagcsere és táplálkozási betegségek

Nagyon gyakori:	Hypercholesterinaemia
Gyakori:	Emelkedett trigliceridszintek, emelkedett amidázszint, rendellenes zsíreloszlás, anorexia
Nem gyakori:	Hyperglykaemia

Emelkedett trigliceridszinteket, emelkedett amidázszintet és hyperglykaemiát (3-4-es fokozatú) elsősorban olyan betegeknél észlelték, akiknél a kiindulási értékek is kórosak voltak.

A koleszterinszint emelkedés mértéke 3-4-es fokozatú volt.

HIV betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia a test zsíreloszlásának megváltozásával járt (lipodystrophia), beleértve a végtagokon és az arcon a bőr alatti zsír csökkenését, az intraabdominalis és visceralis zsírgyapadást, a mellkasi hypertrophiát és a dorsocervicalis zsírfelhalmozódást (bőlnyűp).

A zsíreloszlási zavarok jelei ritkán fordultak elő amprenavirral a PROAB3001 vizsgálatban. Csak egy eset (bőlnyűp) írtak le a 113, antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült beteg közül (< 1%), akik az amprenavirt lamivudin/zidovudin kombinációval kapták együtt, és a kezelés átlagos időtartama 36 hét volt. A PROAB3006 vizsgálatban az előzetes NRTI kezelésben részesült és amprenavirt kapó 245 betegből 7 esetet (3%) írtak le, és 27 esetet (11%) indinavir és különböző NRTI kombinációjával kezelt 241 betegből. A kezelés átlagos időtartama 56 hét volt (p < 0,001).

A kombinált antiretrovirális terápiához anyagcserezavarok társultak, úgy mint hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, inzulin rezisztencia, hyperglykaemia és hyperlactataemia (lásd 4.4 pont).

Pszichiátriai kórképek

Gyakori:	Hangulati rendellenességek, depressziós betegségek
----------	--

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Fejfájás
Gyakori:	Orális/periorális paraesthesia, tremor, alvászavarok

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Hasmenés, hányinger, flatulencia, hányás
Gyakori:	Hasi fájdalom, hasi diszkomfort, dyspepsiás tünetek, laza széklet

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Gyakori: Emelkedett transzaminázszintek
Nem gyakori: Hyperbilirubinaemia

Emelkedett transzaminázszintek és hyperbilirubinaemia (3-4-es fokozatú) elsősorban olyan betegeknél fordultak elő, akiknél a kiindulási értékek is kórosak voltak. A rendellenes májfunkciós értékeket mutató betegek majdnem mindegyike hepatitis B vagy C vírussal is fertőzött volt.

A bőr és a bőralatti szövetek betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Kiütés
Nem gyakori: Angio-oedema
Ritka: Stevens-Johnson szindróma

A bőrkiütések általában enyhe vagy közepesen súlyos, erythemás vagy maculopapularis eruptiók voltak, viszketéssel vagy anélkül, a kezelés második hetében jelentkeztek és két héten belül spontán megszűntek, az amprenavir kezelés felfüggesztése nélkül. A kiütések gyakoribb előfordulását észlelték olyan betegeknél, akik az amprenavirt efavirenzzel kombinációban kapták. Súlyos vagy életveszélyes bőrreakciók is előfordultak amprenavirral kezelt betegekben (lásd 4.4 pont).

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei

Proteázgátlókkal kezeltéknél, elsősorban a nukleozid-analógokkal történt kombináció esetén, emelkedett CPK, myalgia, myositis és ritkán rhabdomyolysis fordult elő.

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: Fáradtság

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel (lásd 4.4 pont).

Az Agenerase belsőleges oldattal szerzett korlátozott tapasztalatok alapján biztonságossága hasonló a kapszuláéhoz.

PI kezelésben már részesült betegekben, akik naponta kétszer 600 mg Agenerase kapszulát és kis dózisu ritonavirt – 100 mg naponta kétszer – kaptak, a nemkívánatos hatások (2-4-es fokozat) és 3/4-es fokozatú laboratóriumi rendellenességek hasonlóak voltak azokhoz, melyeket csak Agenerase-zal önmagában megfigyeltek, kivéve az emelkedett trigliceridszinteket és az emelkedett CPK szinteket, melyek nagyon gyakoriak voltak az Agenerase-t és kis dózisu ritonavirt kapó betegeknél.

4.9 Túladagolás

Az Agenerase túladagolásáról korlátozott számú jelentés áll rendelkezésre. Ha túladagolás történik, a beteget meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e a toxicitás tünetei (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni. Az Agenerase belsőleges oldat nagymennyiségű propilén-glikolt tartalmaz (lásd 4.4 pont). Túladagolás esetén ajánlott a sav-bázis egyensúly eltérések monitorozása és fenntartása. A propilén-glikol hemodialízissel eltávolítható. Azonban, mivel az amprenavir nagymértékben kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis segítene az amprenavir vérszint csökkentésében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: proteáz-inhibitor; ATC-kód: J05A E05

Hatásmechanizmus

Az amprenavir a HIV-1 proteáz kompetitív inhibitora. Az amprenavir a HIV-1 proteáz aktív centrumához kötődik, és ezáltal megakadályozza a virális gag és gag-pol poliprotein prekursorok képződését, miáltal éretlen, nem fertőző vírusrészecskék jönnek létre. A fozamprenavirral kapcsolatban megfigyelt *in vitro* antivirális aktivitás a nyomokban jelenlévő amprenavirnak köszönhető.

In vitro antivirális aktivitás

Az amprenavir *in vitro* antivirális aktivitását HIV-1 IIIB-vel szemben értékelték, mind akutan, mind krónikusan fertőzött lymphoblast sejtvonalon (MT-4, CEM-CCRF, H9) és perifériás vérből származó lymphocytákon. Az 50%-os inhibitoros amprenavir koncentráció (IC₅₀) 0,012 és 0,08 µM között volt az akutan, és 0,41 µM volt a krónikusan fertőzött sejtekben (1 µM = 0,50 µg/ml). Az amprenavir *in vitro* HIV-1 elleni aktivitása és a HIV-1 replikáció gátlása közötti összefüggést emberben még nem állapították meg.

Rezisztencia

In vitro

Az amprenavirral szemben csökkentett érzékenységű HIV-1 izolátumokat válogattak ki *in vitro* tenyésztési sorozatokon végzett vizsgálatokban. A csökkent amprenavir érzékenység azokkal a vírusokkal volt kapcsolatos, amelyek I50V vagy I84V vagy V32I+I47V vagy I54M mutációkat fejlesztettek ki.

In vivo

- a) Antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegek

(Figyelem: az Agerase alkalmazása nincs jóváhagyva antiretrovirális vagy PI-kezelésben még nem részesült betegeknél)

Különböző gyógyszerkombinációkat vizsgáltak az amprenavir/fozamprenavir fejlesztési programok során, ritonavir hozzáadásával vagy anélkül. A virológiai szempontból sikertelen minták analízise a fentemlített gyógyszerkombinációk esetén 4 fő rezisztencia-útvonalat határozott meg: V32I+I47V, I50V, I54L/M és I84V.

Amikor antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeket kezeltek a jelenleg jóváhagyott dózisokban fozamprenavir/ritonavirral, csakúgy, mint egyéb ritonavirral támogatott proteázgátló kezelések esetén, az említett mutációkat nem gyakran észlelték. Az ESS100732 vizsgálatban a vizsgált 434, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, és naponta kétszer 700 mg fozamprenavirt és 100 mg ritonavirt kapó beteg közül 16-nál tapasztaltak sikertelen virológiai választ a vizsgált 48. hetére, 14 izolátum genotipizálásával. A 14 izolátumból 3 bizonyult proteáz-rezisztens mutációnak. A három izolátum mindegyikében csupán egy rezisztencia-mutációt figyeltek meg: K20K/R, I54I/L és I93I/L.

A vizsgálatba bevont, PI-kezelésben még nem részesült 59 gyermekgyógyászati beteg közül 14 nem mutatott virológiai választ, és a közülük 13-ból származó minták genotípus-analízise a felnőttekhez hasonló rezisztencia-mintázatot igazolt.

b) PI-kezelésben már részesült betegek

Amprenavir

A PI-kezelésben már részesült betegeken végzett PRO30017 vizsgálatban (naponta kétszer 600 mg amprenavir és 100 mg ritonavir az A és B alvizsgálatban, 80, ill. 37 beteg bevonásával) virológiai sikertelenség esetén a következő mutációk alakultak ki: 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 és I93L/M.

Fozamprenavir

A PI-kezelésben már részesült betegeken végzett APV30003 és az annak kiterjesztését jelentő APV30005 vizsgálatban (700 mg fozamprenavir és 100 mg ritonavir naponta kétszer: n=107) virológiai választ nem mutató betegeken a következő mutációk alakultak ki 96 hét alatt: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G7C/S, V82A, I84V és L90M.

Az APV20003 és APV29005 gyermekgyógyászati vizsgálatban 70, korábban PI-kezelésben részesült beteget kezeltek fozamprenavir/ritonavir kombinációval, és 22 virológiailag sikertelen izolátum genotipizálásával 9 betegnél találtak a kezelés következtében kialakult proteáz-mutációt. A mutációs profil hasonló volt, mint amit a korábban PI-kezelésben részesült, fozamprenavir/ritonavir kombinációval kezelt felnőtteknél írtak le.

A genotípus rezisztencia teszteken alapuló elemzések

Genotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan személyeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A fozamprenavirral/ritonavirral kapcsolatban jelenleg (2006. július) elfogadott ANRS AC-11 algoritmus úgy határozza meg a rezisztenciát, hogy jelen van a V32I+I47A/V, vagy a I50V mutáció, vagy a következő mutációk közül legalább négy: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V és L90M, ami a ritonavirral adott fozamprenavirral szemben fokozott fenotípusos rezisztenciával, és a virológiai válasz valószínűségének csökkenésével (rezisztencia) is jár. Az egyes mutációk és mutáció minták jelentőségével kapcsolatban levonható következtetések a további adatok birtokában változhatnak, és a rezisztencia tesztek eredményeinek elemzése során ajánlatos az elfogadott interpretációs rendszerek tanulmányozása.

A fenotípusos rezisztencia teszteken alapuló elemzések

Klinikailag validált fenotípus interpretációs rendszerek alkalmazhatók a genotípus adatokkal összefüggésben az amprenavir/ritonavir vagy a fozamprenavir/ritonavir aktivitásának becslésére olyan betegeknél, akikből PI-rezisztens izolátumokat nyertek. A rezisztencia tesztelésével foglalkozó diagnosztikai cégek olyan klinikai fenotípusos határértékeket („cut-off”) fejlesztettek ki az FPV/RTV-re, amelyek révén interpretálhatók a rezisztencia vizsgálatok eredményei.

Keresztrezisztencia

Az amprenavirral szemben csökkentett érzékenységű HIV-1 izolátumokat válogattak ki *in vitro* tenyésztési sorozatokon végzett vizsgálatokban. A csökkent amprenavir érzékenység azokkal a vírusokkal volt kapcsolatos, amelyek I50V vagy I84V vagy V32I+I47V vagy I54M mutációkat fejlesztettek ki. Ennek az amprenavir iránt csökkent érzékenységet mutató négy genetikai mintának mindegyike okoz némi keresztrezisztenciát a ritonavirral szemben, de általában megmarad az érzékenység indinavirra, nelfinavirra és szakinavirra. Jelenleg vannak adatok az amprenavir és egyéb proteázgátlók közötti keresztrezisztenciára, mind a 4 fozamprenavir rezisztencia típusra vonatkozóan, önmagában vagy más mutációkkal együtt vizsgálva. Huszonöt, antiretrovirális kezelésben még nem

részesült és fozamprenavirt tartalmazó terápiával sikertelenül kezelt beteg (akik közül egy már a kiinduláskor rezisztenciát mutatott a lopinavirrel és szakvinavirrel, egy másik pedig tipranavirrel szemben) adatai alapján, az amprenavirral kapcsolatos rezisztencia kialakulási útvonalakon korlátozott keresztrezisztencia jön létre az alábbiakkal szemben: atazanavir/ritonavir (25 izolátumból háromban), darunavir/ritonavir (25 izolátumból négyben), indinavir/ritonavir (25 izolátumból egyben), lopinavir/ritonavir (24 izolátumból háromban), szakvinavir (24 izolátumból háromban) és tipranavir/ritonavir (24 izolátumból négyben). Ugyanakkor az amprenavir megtartja aktivitását néhány, más PI-kre rezisztens izolátummal szemben, és a megmaradó aktivitás az izolátumban található proteáz rezisztencia mutánsok számától és típusától függ.

A kulcsjelentőségű PI-rezisztencia mutációk számát jelentősen növeli a PI tartalmú sikertelen kombinációs kezelés folytatása. Az eredménytelen terápia korai megszakítása javasolt, hogy csökkentsük a többszörös mutánsok felhalmozódását, ami a későbbi terápia váltás esetén hátrányos lehet.

Az amprenavir és a reverz-transzkriptáz gátlók között nem valószínű a keresztrezisztencia kialakulása, mivel a célnzimek nem azonosak.

Az Agenerase alkalmazása monoterápiában nem ajánlott, a gyorsan kialakuló vírus rezisztencia veszélye miatt.

Klinikai tapasztalatok:

PI-kezelésben már részesült felnőttek, megerősített Agenerase-kezelés

A naponta kétszer 100 mg ritonavirral kombinációban adott Agenerase hatásossága igazolásának alapját a PRO30017 vizsgálat képezi, mely randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban az olyan, PI-kezelésben már részesült felnőttek, akik kezelése virológiailag eredménytelen volt (vírusterhelés \geq 1000 kópia/ml), vagy Agenerase-t kaptak (600mg naponta kétszer) ritonavirral kombinációban (100 mg naponta kétszer), valamint nukleozid-analógokat, vagy pedig egy standard kezelésként alkalmazott (standard of care – SOC) PI-t szedtek, leginkább kis dózisu ritonavirral (RTV) támogatva.

Százhatvanhárom (163) olyan beteget, akikben a vírusok Agenerase-ra, legalább még egy PI-re és legalább egy NRTI-re érzékenyek voltak, vontak be a PRO30017 A alvizsgálatba. Az elsődleges elemzés során értékelték az APV/r „nem rosszabb, mint” (non-inferiority) hatását az SOC PI csoporthoz képest, figyelembe véve a plazma vírusterhelés (HIV-1 RNS) időszerint súlyozott átlagos változását a kiindulási értékhez (AAUCMB) képest a 16. héten, egy, a „nem rosszabb, mint” hatásosságra vonatkozó határérték (0,4 log₁₀ kópia/ml) alkalmazásával.

Eredmények a 16. héten

	Amprenavir/ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Szakvinavir / RTV(20%)	Különbség a kezelések közt
<i>Kindulási jellemzők</i>			
Átlagos HIV-1 RNS (log ₁₀ kópia/ml) (tartomány)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Medián CD4 (sejtszám/ml) (tartomány)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Előzetesen szedett PI-k száma [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
PI primer mutációk ¹ medián száma	1,0 (0-2 között)	1,0 (0-2 között)	
Előzetesen szedett NRTI-k száma [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Eredmények^a</i>			
Átlagos plazma HIV-1 RNS AAUCMB (log ₁₀ kópia/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plazma HIV-1 RNS 400 kópia/ml alatt (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Beválasztás szerinti (Intent To Treat – kezelésbe vont, exponált) populáció: obszervációs elemzés

^b Átlagos rétegzett különbség (mean stratified difference)

^c 95%-os konfidencia intervallum (megbízhatósági tartomány)

¹ A primer mutációk - az IAS USA szerint definiálva az eredeti elmezés idején –a következők voltak: 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Többféle retrovírus-ellenes kezelésben részesült gyermekek, nem támogatott Agenerase

A nem támogatott Agenerase hatásossága igazolásának alapját két, nem kontrollós klinikai vizsgálat képezi, amelyekbe 288 HIV-fertőzött, 2-18 éves korú gyermeket vontak be, akik közül 152 már részesült PI-kezelésben. A vizsgálatokban az Agenerase belsőleges oldatot és kapszulát értékelték, naponta háromszor 15 mg/kg, naponta háromszor 20 mg/kg, naponta kétszer 20 mg/kg és naponta kétszer 22,5 mg/kg-os adagolással, bár a legtöbbben naponta kétszer 20 mg/kg-ot kaptak. Azok, akik legalább 13 évesek voltak, és testtömegük legalább 50 kg volt, naponta kétszer 1200 mg Agenerase-t kaptak. Kis dózisú ritanavirt nem adtak egyidejűleg, továbbá a PI-kezelésben már részesült személyek többsége előzőleg már kapott legalább egy (78%) vagy két (42%) NRTI-t azok közül, amelyeket együtt adtak az Agenerase-zal. A 48. héten a beválasztottak kb. 25 %-ánál volt a plazma HIV-1 RNS <10 000 kópia/ml és 9%-nál <400 kópia/ml, a kiindulási CD4 sejtszámtól való medián eltérés pedig 26 sejt/mm³ (n=74). Ezen adatok alapján óvatosan kell mérlegelni a támogatás nélküli Agenerase várható előnyeit PI-kezelésben már részesült gyermekek terápiájának optimalizálásakor.

Gyermekeknél a támogatott Agenerase hatásosságára vonatkozóan nincsenek adatok.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: az amprenavir szájon át bevéve gyorsan és jól felszívódik. Az abszolút biohasznosulás nem ismert, mivel terápiás célra megfelelő intravénás gyógyszerformája nincs. Az orálisan adott, jelzett amprenavir adag kb. 90%-a jelent meg a vizeletben és a székletben, főként mint amprenavir metabolit. A per os bevételt követően az amprenavir maximális szérumszintjének eléréséhez szükséges átlagos idő (t_{max}) 1-2 óra között van a kapszula esetében, és 0,5-1 óra a belsőleges oldatnál. 10-12 óra múlva egy második csúcsot is megfigyeltek, amely vagy késleltetett abszorpcióval vagy enterohepatikus körforgással magyarázható.

Terápiás adagok (napi kétszer 1200 mg) esetén az amprenavir átlagos maximális steady state koncentráció (C_{max}) értéke a kapszula esetében 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81) és a minimum steady state koncentráció (C_{min}) 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Az átlagos AUC érték a 12 órás adagolási intervallum alatt 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (3,02-32,95) volt. Az 50 mg-os és a 150 mg-os kapszulák bioegyenértékűek voltak. Azonos dózisok esetén a belsőleges oldat biohasznosulása kisebb, mint a kapszuláé: AUC értéke kb. 14%-kal, míg a C_{max} értéke 19%-kal alacsonyabb (lásd 4.2 pont).

Bár az amprenavir étkezéssel együtt történő bevétele az amprenavir AUC értékét 25%-kal csökkenti, nem befolyásolja az amprenavir plazmakoncentrációját 12 órás adagolási intervallumban (C_{12}). Ezért, bár az étkezés befolyásolta a felszívódás mértékét és sebességét, a steady state állapot $C_{min,ss}$ értékére nem volt hatással.

Megoszlás: a látszólagos megoszlási térfogat kb. 430 liter (6 liter/kg, 70 kg-os testtömeggel számolva), ez nagy megoszlási térfogatra utal és arra, hogy az amprenavir szabadon penetrál a szövetekbe a szisztémás keringésből. Az amprenavir koncentrációja a cerebrospinális folyadékban nem éri el a plazmakoncentráció 1%-át.

In vitro vizsgálatokban az amprenavir fehérjekötődése kb. 90%-volt. Az amprenavir elsődlegesen az alfa₁ savas-glikoproteinhez (AAG), de az albuminhoz is kötődik. Az antiretrovirális terápia során az AAG koncentrációjának csökkenése volt tapasztalható. Ez a változás csökkenti a plazma összhatóanyag koncentrációját, azonban a kötetlen amprenavir mennyisége, amely a hatékony részrt jelenti, valószínűleg változatlan. Annak ellenére, hogy a szabad hatóanyag abszolút koncentrációja változatlan marad, a szabad hatóanyag aránya az összhatóanyag koncentrációjával együtt változik a steady state állapot $C_{max,ss}$ és $C_{min,ss}$ értéke között az adagolási intervallum alatt. Ez az összes hatóanyag látszólagos megoszlási térfogatát is megváltoztatja, de a szabad hatóanyag megoszlási térfogata nem változik.

Elsődlegesen az AAG-hoz kötődő gyógyszerekkel a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló klinikai jelentőségű kölcsönhatások nem voltak megfigyelhetők. Ezért amprenavirral a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölcsönhatásnak kicsi a valószínűsége.

Metabolizmus: az amprenavirt elsődlegesen a máj metabolizálja és a vizelettel 3%-nál kevesebb választódik ki változatlan formában. A metabolizmust elsősorban a citokróm P450 CYP3A4 enzim végzi. Az amprenavir a CYP3A4 szubsztrátja és inhibitora. Ezért óvatosan kell eljárni, ha az Agenerase-t olyan gyógyszerekkel adjuk együtt, melyek a CYP3A4 enzim induktorai, inhibitorai vagy szubsztrátjai (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

Elimináció: az amprenavir plazma eliminációs felezési ideje 7,1–10,6 óra. Az orálisan adott többszöri amprenavir adagokat (napi kétszer 1200 mg) követően nem tapasztaltak jelentős gyógyszerkumulációt. Az amprenavir eliminációja elsődlegesen a máj-metabolizmus útján történik, és kevesebb mint 3% -a ürül változatlan formában a vizelettel. A vizeletben megjelenő metabolitok és a változatlan amprenavir együttesen a bevitt amprenavir adag 14% -át teszik ki, míg kb. 75% a széklettel távozik.

Különleges betegcsoportok:

Gyermek betegek: az amprenavir farmakokinetikája gyermekekben (4 éves életkorban és e felett) azonos a felnőttekével. A napi kétszer 20 mg/kg és a napi háromszor 15 mg/kg adagok az Agenerase kapszulákból, azonos plazmakoncentrációt biztosítottak a felnőttek napi kétszer 1200 mg-os adagjával. Az Agenerase belsőleges oldatból az amprenavir biohasznosulása 14 %-kal kisebb, mint a kapszulából. Ezért az Agenerase kapszulát és az Agenerase belsőleges oldatot nem lehet egymással felcserélni csupán a hatóanyagtartalom mg/mg alapon történő átszámításával.

Időskorúak: az amprenavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évesnél idősebb betegeknél.

Veseelégtelenség: veseelégtelenségben szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat. Az amprenavir terápiás adagjának kevesebb, mint 3%-a ürül változatlan formában a vizelettel. A veseelégtelenség ezért csak minimálisan befolyásolja az amprenavir eliminációját, és nem szükséges a kezdő adag módosítása.

Májelégtelenség: mérsékelt és súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél az amprenavir farmakokinetikája jelentősen megváltozik. Az AUC érték közel háromszorosára nőtt mérsékelt májelégtelenségben szenvedő betegeknél és négyszeresére nőtt a súlyos májelégtelenségben esetén. A clearance az AUC-val arányosan szintén csökkent. Májelégtelenségben vagy elégtelenségben szenvedő betegeknél az Agenerase belsőleges oldat nem adható (lásd 4.3 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokon és egereken végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokban jóindulatú hepatocellularis adenomákat észleltek a hímekben olyan expozíciós szinteknél, melyek 2,0-szorosát (egerek) vagy 3,8-szorosát (patkányok) jelentették az emberben elértnek, naponta kétszer 1200 mg önmagában adott amprenavir után. Hím egerekben elváltozott hepatocellularis góccokat találtak olyan adagok esetén, melyek legalább 2,0-szorosai voltak a humán terápiás expozíciónak.

A hepatocellularis carcinoma előfordulása minden amprenavirral kezelt hím egércsoportban magasabb volt. Ugyanakkor ez a gyakoriság nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a kontroll hím egerektől, a megfelelő tesztekben. Az ezen vizsgálatokban megjelent hepatocellularis adenomák és carcinomák kialakulásának mechanizmusát nem derítették fel, és az észlelt hatások jelentősége emberre nézve bizonytalan. Azonban a klinikai vizsgálatok és a forgalmazás utáni alkalmazás humán expozíciós adatai kevés bizonyítékot szolgáltattak ezen észlelések klinikai jelentőségének alátámasztására.

Az amprenavir az *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban nem volt mutagén vagy genotoxikus, beleértve a baktérium reverz mutációt (Ames teszt), az egér lymphoma, a patkány micronucleus tesztet és a az emberi lymphocytákon vizsgált kromoszóma elváltozásokat.

Az érett állatokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a klinikailag releváns észrevételek a májat érintő és a gastrointestinalis zavarokra korlátozódtak. A máj-toxicitás tüneteinek a májenzimeknek és a máj tömegének megnövekedése, valamint a szövettani elváltozások, így a májsejt-necrosis, tartoztak. Ez a máj-toxicitás a klinikai alkalmazás során az AST, ALT és az alkalikus foszfatáz aktivitás mérésével ellenőrizhető és kimutatható. Ennek ellenére a klinikai vizsgálatok során sem az Agenerase kezelés alatt, sem annak abbahagyása után nem észleltek jelentős máj-toxicitást.

Az amprenavir nem befolyásolta a fertilitást. Helyi toxicitási és érzékenységi vizsgálatokat állatokon nem végeztek, de a nyulak szemén enyhe irritációt tapasztaltak.

A négy napos kortól kezelt fiatal állatokon végzett toxicitási vizsgálatok magas mortalitást mutattak mind a kontroll állatoknál, mind az amprenavirral kezeltéknél. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a fiatal állatoknál hiányoznak azok a teljesen kifejlődött anyagcsereutak, amelyek lehetővé teszik az amprenavirnak, ill. a készítmény egyes fontos összetevőinek (pl. propilén-glikol, PEG 400)

kiválasztását. Ugyanakkor a PEG 400 okozta anaphylaxiás reakciók lehetősége nem zárható ki. Az Agenerase gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát 4 évesnél fiatalabb gyermekeken eddig még nem állapították meg.

Vemhes egerekben, nyulakban és patkányokban az embrio-faetalis fejlődést lényegesen érintő hatások nem voltak. Azonban a terápiás dózis után várható humán értékekhez képest jelentősen kisebb (nyulak), vagy nem szignifikánsan nagyobb (patkányok) szisztémás plazma expozíció esetén számos kisebb változást észleltek mint a thymus megnyúlása és kisebb csontváz-eltérések, melyek a fejlődés késleltetését jelzik. Nyulakban és patkányokban a placenta tömegének dóziszfüggő megnövekedését figyelték meg, ami a placenta funkcióra kifejtett hatást jelzi. Ezért az Agenerase kezelésben részesülő fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt (pl. barrier módszer).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Propilénglikol,
makrogol 400 (PEG 400),
D-alfa-tokoferol-polietilén-glikol(1000)-szukcinát,
aceszulfám-kálium,
szacharin-nátrium,
nátrium-klorid,
mesterséges szőlő rágógumi-aroma,
természetes borsosmenta-aroma,
mentol,
vízmentes citromsav,
trinátrium-citrát-dihidrát,
tisztított víz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Az oldatot a palack első kinyitása után 15 nappal ki kell önteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) palack, amely 240 ml belsőleges oldatot tartalmaz. A csomagoláshoz tartozik egy 20 ml-es mérőkupak is.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/00/148/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 2000. október 20.
Az utolsó megújítás dátuma: 2005. november 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI

Lágy kapszula

- Glaxo Operations UK Limited, mint forgalmazó Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Nagy-Britannia
A gyártási engedélyt a Department of Health, Medicines Control Agency,
Market Towers, 1 Nine Elms Lane, London SW 5NQ, Nagy-Britannia, adta ki
1995. június 30.-án.

Belsőleges oldat

- Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszerkészítmény betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE TÁJÉKOZTATÓ

1. GYÓGYSZER NEVE

Agenerase 50 mg lágy kapszula
Amprenavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg amprenavir kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a készítmény glicerint, szorbit E420-at és propilénglikolt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

480 lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A gyógyszer tartályát jól lezárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/148/001

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE TÁJÉKOZTATÓ

1. GYÓGYSZER NEVE

Agenerase 150 mg lágy kapszula
Amprenavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg amprenavir kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a készítmény glicerint, szorbit E420-at és propilénglikolt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A gyógyszer tartályát jól elzárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/148/002

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON

1. GYÓGYSZER NEVE

Agenerase 150 mg lágy kapszula
Amprenavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg amprenavir kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a készítmény glicerint, szorbit E420-at és propilénglikolt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A doboz tartalma: két tartály, mindegyikben 240 lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A gyógyszer tartályát jól elzárva kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/148/003

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON

1. GYÓGYSZER NEVE

Agenerase 15 mg/ml belsőleges oldat
Amprenavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg/ml amprenavir.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a készítmény propilénlikolt, káliumot és nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A palack tartalma: 15 mg/ml amprenavir 240 ml belsőleges oldatban.
A csomagoláshoz tartozik egy 20 ml-es mérőkupak is.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az oldatot a palack első kinyitása után 15 nappal ki kell önteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/148/004

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁJÉKOZTATÓ

1. GYÓGYSZER NEVE

Agenerase 15 mg/ml belsőleges oldat
Amprenavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg/ml amprenavir.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ez a készítmény propilénglikolt, káliumot és nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A palack tartalma: 15 mg/ml amprenavir 240 ml belsőleges oldatban.
A csomagoláshoz tartozik egy 20 ml-es mérőkupak is.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Az oldatot a palack első kinyitása után 15 nappal ki kell önteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt készítményt a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/148/004

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Agenerase 50 mg lágy kapszula

Amprenavir

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Agenerase és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Agenerase szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Agenerase-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Agenerase-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ AGENERASE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Agenerase a vírusellenes gyógyszerek proteázgátlóknak nevezett csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket a humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.

Az Agenerase-t a proteázgátlókkal már kezelt HIV fertőzött felnőttek és 4 évesnél idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák. Az Agenerase-t más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva rendeli az orvos. Kezelőorvosa valószínűleg úgy fog rendelkezni, hogy az Agenerase kapszulát kis adagú ritonavirrel együtt szedje, hogy a hatása erősebb legyen. Az Agenerase választása az orvosa által esetleg elvégzett rezisztencia vizsgálatától és az Ön korábbi kezelésétől függ.

A ritonavirrel megerősített amprenavir előnyeit még nem igazolták proteázgátló-kezelésben még nem részesült betegekben.

2. TUDNIVALÓK AZ AGENERASE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedjen Agenerase-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) amprenavirra, vagy az Agenerase bármely más összetevőjére.
- ha súlyos májbetegsége van (lásd „Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).
- ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran alkalmazzák az allergiás tünetekre – ezek a gyógyszerek esetleg vény nélkül is kaphatóak)
 - pimozid (skizofrénia kezelésére alkalmazzák))
 - ciszaprid (egyes gyomorpanaszok kezelésére alkalmazzák)
 - anyarozs-származékok (fejfájás kezelésére alkalmazzák)
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák)
 - amiodaron, kinidin (rendellenes szívverés kezelésére alkalmazzák)
 - flekainid és propafenon (szívgyógyszerek)
 - triazolám és szájon át alkalmazott midazolám (alvás segítésére és/vagy szorongás enyhítésére alkalmazzák)

- bepridil (magasvérnyomás betegség kezelésére alkalmazzák).
- ha Ön jelenleg orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó termékeket szed, mivel az gátolhatja az Agenerase megfelelő hatását (lásd A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek).

Tájékoztassa orvosát bármelyik említett esetben, vagy ha a felsorolt gyógyszerek közül valamelyiket szedi.

Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Az Agenerase-t minden nap kell szednie. Ez a gyógyszer segít szinten tartani az Ön állapotát, de nem gyógyítja meg a HIV fertőzést. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-betegség más szövődményei alakulnak ki szervezetében. Éppen ezért tartsa fenn a rendszeres kapcsolatot kezelőorvosával. Ne szakítsa meg a gyógyszer szedését, mielőtt beszélne az orvosával.

Ha kezelőorvosa azt ajánlotta, hogy az Agenerase kapszulát szedje együtt kis adagú ritonavirrel, mely erősíti annak hatását, figyeljen arra, hogy a kezelés megkezdése előtt gondosan elolvassa a ritonavir dobozában lévő betegtájékoztatót.

Jelenleg 4 évesnél fiatalabb gyermekek részére az Agenerase alkalmazása nem ajánlható, mert nem áll rendelkezésre elegendő adat. Ugyancsak nincs elegendő adat ahhoz, hogy az Agenerase kapszula ritonavirrel támogatott alkalmazását ajánlani lehessen 4-12 éves korú gyermekeknek vagy, 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek.

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, amiket Ön szed, ezért nagyon fontos, hogy elolvassa a következő „A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek” című fejezetet, mielőtt bevinné ezt a gyógyszert.

Tájékoztassa az orvosát, ha bármilyen egészségügyi problémája van vagy volt.

- Tájékoztassa orvosát, ha volt már májbetegsége. Azok a betegek, akik krónikus hepatitisz B vagy C betegségben szenvednek és retrovírus-ellenes kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetettek a májat érintő súlyos és esetleg életveszélyes nemkívánatos hatások szempontjából, és szükségük lehet vizezsgálatokra, májfunkciójuk ellenőrzése céljából.
- Az Agenerase ritonavirrel együtt történő alkalmazását még nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknél. Ha Önnek súlyos májbetegsége van, nem szabad ezt a kombinációt szednie.
- Az Agenerase kapszulákkal (a ritonavir támogató hatása nélkül) vizsgálatokat végeztek májbetegeken. Ha Ön májbetegségben szenved, és kezelőorvosa úgy dönt, hogy a nem megerősített (azaz ritonavir nélküli) Agenerase kapszulát szedje, az Agenerase adagját esetleg meg kell változtatni.
- Proteázgátlókkal kezelt hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg. Ennek az oka nem ismert. Lehet, hogy további VIII-as faktort kell kapnia a vérzékenység egyensúlyban tartásához.
- A testzsír eloszlásának megváltozása, felhalmozódása vagy csökkenése fordulhat elő kombinált retrovírus-ellenes kezelésben részesülő betegeknél. Forduljon kezelőorvosához, ha testzsír-elváltozásokat észlel.
- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- Ha bármilyen más egészségügyi problémája van, beszélje meg orvosával.

Csontrendszeri problémák

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt)

alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Nem bizonyosodott be, hogy az Agenerase kezelés csökkentené a HIV fertőzés átvitelének kockázatát szexuális érintkezés, vagy vér útján. Továbbra is tegye meg a szükséges elővigyázatossági óvintézkedéseket ennek elkerülésére.

A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek

Mielőtt megkezdődik az Agenerase kezelés, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét minden gyógyszerről, amit szed vagy nemrég szedett, azokról is amelyek vény nélkül kaphatóak. Ez azért **nagyon fontos**, mert néhány gyógyszerrel együtt szedve az Agenerase erősítheti vagy gyengítheti azok hatását. Ez némely esetben súlyos állapot kialakulását okozhatja.

Van néhány gyógyszer, amelyiket **nem szabad** Agenerase-zal együtt szedni (további információért lásd „Ne szedjen Agenerase-t”).

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet bizonyos gyógyszerekkel. Az alábbiakban felsorolt gyógyszerek Agenerase-zal együtt történő alkalmazására csak orvosi javaslat alapján kerülhet sor: érzéstelenítők (pl. lidokain), antibiotikumok (pl. rifabutin, klaritromicin, dapszon és eritromicin), gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol), malária elleni szerek (pl. halofantrin), antikonvulzív (görcsoldó) készítmények (pl. karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál), kalcium-csatorna blokkolók (pl. amlodipin, diltiazem, felodipin, izradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin és verapamil), koleszterinszint csökkentők (pl. atorvasztatin, lovasztatin és szimvasztatin), a merevedési zavarokra ható szerek (pl. szildenafil és vardenafil), nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. delavirdin, efavirenz és nevirapin), ópiát származékok (pl. metadon), hormonok mint az ösztrogének és progesztogének (pl. hormonális fogamzásgátlók, így a „tabletták”), egyes glükokortikoidok (pl. flutikazon-propionát és budeszolid), triciklikus antidepresszánsok (pl. dezipramin és nortriptilin), nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám), paroxetin és néhány egyéb gyógyszer (pl. klorzapin és loratadin).

Ha Ön egyes olyan gyógyszereket szed együtt az Agenerase-zal, amelyek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, mint karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimusz, rapamicin, triciklikus antidepresszánsok és warfarin, orvosa további vérvizsgálatot írhat elő, hogy csökkentse a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha fogamzásgátló tablettát szed, ajánlatos, hogy az Agenerase kezelés alatt más módszert alkalmazzon (pl. gumióvszer) a terhesség megakadályozására. Agenerase és a fogamzásgátló tabletták egyidejű alkalmazása esetén az Agenerase terápiás hatása csökkenhet.

Az Agenerase bevétele étellel vagy itallal

Az Agenerase kapszulát vízzel vagy más folyadékkal, egészben kell lenyelni. Táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Terhesség és szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. Az Agenerase használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az Agenerase szedése alatt ne szoptassa gyermekét. Ettől függetlenül is ajánlott, hogy a HIV fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassanak, a HIV fertőzés átvitelének elkerülése érdekében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
Az Agenerase gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre kifejtett hatását még nem vizsgálták. Ha az Agenerase szédülést okozna, ne vezessen gépjárművet, és ne végezzen gépekkel munkát.

Fontos információk az Agenerase kapszula egyes összetevőiről

A kapszula glicerint tartalmaz, ami nagy mennyiségben alkalmazva mellékhatásokat okozhat. Ilyen mellékhatások: fejfájás, gyomorrontás érzete, hasmenés.

A kapszulák szorbitot is tartalmaznak. Ha orvosától úgy tudja, hogy egyes cukrokra érzékeny, kérdezze meg orvosát, mielőtt szedni kezdi ezt a gyógyszert.

Mivel az Agenerase kapszula E-vitamint is tartalmaz, további E-vitamin szedésére nincs szükség.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ AGENERASE-T?

Az Agenerase-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha gyomorpanaszai miatt savközbősítőket kell szednie, vagy olyan gyógyszert szed, ami savközbősítőket tartalmaz (pl. didanozin), ajánlott, hogy ezt az Agenerase előtt vagy után legalább egy óra eltéréssel vegye be. Ellenkező esetben csökkenthet az Agenerase hatása.

- Az Agenerase kapszulát vízzel vagy más folyadékkal, egészben kell lenyelni. Táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.
- *Felnőttek és (12 éves vagy ennél idősebb) serdülők (50 kg feletti testtömeggel):* az Agenerase kapszula szokásos adagja naponta kétszer 600 mg, naponta kétszer 100 mg ritonavirrel, egyéb retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kombinációban. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek nem való a ritonavir szedése, akkor nagyobb Agenerase adagokra lesz szüksége (naponta kétszer 1200 mg).
- *Gyermekek (4-12 év) és 50 kg alatti testtömegű betegek:* az adagot orvosa az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Az Agenerase kapszula szokásos adagja 20 mg/kg naponta kétszer. Nem szedhet többet, mint naponta 2400 mg-ot.
Bizonyos esetekben, amikor más gyógyszereket is szed, az Agenerase-zal egyidejűleg, orvosa módosíthatja az Agenerase adagját.

Annak érdekében, hogy az Agenerase hatása teljesen érvényesülhessen, nagyon fontos, hogy az orvos által előírt **teljes** napi adagot bevegye.

Az Agenerase belsőleges oldat formában is kapható gyermekek és a kapszulát lenyelni képtelen felnőttek részére.

Ha az előírtnál több Agenerase-t vett be

Ha több Agenerase-t vett be, mint az előírt adag, azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Ha elfelejtette bevenni az Agenerase-t

Ha elfelejt bevenni egy Agenerase adagot, pótolja ezt, mihamarabb észébe jut és ezt követően folytassa az előírások szerint a gyógyszer szedését. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.

Ha abbahagyja az Agenerase szedését

Nem szabad abbahagyni az Agenerase szedését, ameddig nem beszélte meg orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Agenerase is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV fertőzés kezelése során nem mindig lehet megmondani azt, hogy a nemkívánatos hatásokért a Agenerase vagy valamelyik más, egyidejűleg szedett gyógyszer, esetleg maga a HIV betegség a felelős. Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből több mint 10 esetében jelentkezhetnek):

- Fejfájás, fáradtságérzés
- Hasmenés, hányinger, hányás, puffadás
- Bőrkiütés (vörös, kidudorodó vagy viszkető) – esetenként a bőrkiütés súlyos lehet, és esetleg Önnek abba kell hagynia e gyógyszer szedését.
- A vér koleszterinszintjének (a vérsírok egy fajtája) emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vérsírszintjét.

Gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből 1-10 esetében jelentkezhetnek):

- A trigliceridek (a vérsírok egy fajtája) felhalmozódása, alakváltozás a zsíreloszlás megváltozása következtében
- Levertség, depresszió, alvászavarok, étvágycsökkenés
- Bizsergés, zsibbadás az ajkakon és a szájbán, akaratlan mozdulatok
- Gyomorfájdalom, rossz gyomor gyomorsav túltengés, laza széklet
- A májban termelődő transzamináz nevű enzimek, valamint a hasnyálmirigy által termelt amiláz nevű enzim szintjének emelkedése

Nem gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezhetnek):

- A vércukorszint emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét.
- A bilirubin nevű anyag felhalmozódása a vérben
- Az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)

Ritka mellékhatások (1000 kezelt betegből 1 esetében jelentkezhetnek):

- Súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma)

Egyéb lehetséges hatások

Proteázgátlóval kezelt A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg. Ha ez Önénél is előfordulna, azonnal forduljon orvosához.

Elsősorban olyan betegeken, akik proteázgátlókat nukleozid-analógokkal szedtek együtt, izomfájdalmat, nyomásérzékenységet vagy izomgyengeséget figyeltek meg. Az izompanaszok némely esetben súlyosak voltak (rabdomiolízis).

A kombinált retrovírus-ellenes kezelés alakváltozást idézhet elő a zsíreloszlás megváltoztatása következtében. Ez megnyilvánulhat a lábakon, a karokon és az arcon a zsírréteg csökkenésében, a hason (pocak) és más belső szervekben a zsír felhalmozódásában, a mell megnagyobbodásában és zsírpúp kialakulásában a háton és a nyakon („bőlenypúp”). Ezeknek a jelenségeknek az oka, illetve hosszú távú hatásuk az egészségre jelenleg nem ismeretes. A kombinált retrovírus-ellenes kezelés a

vérben tejsav- és cukorszintemelkedést, hiperlipémiát (a vérzsírok felszaporodása a vérben), valamint inzulin-rezisztenciát is okozhat.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ AGENERASE-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A tartályt tartsa szorosan lezárva, hogy megvédje a nedvességtől.

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az Agenerase-t.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Agenerase

A készítmény hatóanyaga az amprenavir.

Az Agenerase kapszula 50 mg amprenavirt tartalmaz.

A kapszulában lévő egyéb összetevők: D-alfa-tokoferol-polietilén-glikol(1000)-szukcinát (TPGS), makrogol 400 (polietilén-glikol 400) és propilénglikol. A kapszulahéj összetétele: zselatin, glicerin, D-szorbit és szorbitánok oldata, titán-dioxid, piros jelölőfesték.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Agenerase 50 mg lágy kapszula műanyag tartályban kapható, amelyben 480 db lágykapszula van. A lágy kapszulák hosszúkásak, csaknem fehér vagy krémszínűek, „GX CC1” felirattal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Gyártó

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Nagy-Britannia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Agenerase 150 mg lágy kapszula

Amprenavir

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Agenerase és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Agenerase szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Agenerase-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Agenerase-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ AGENERASE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Agenerase a vírusellenes gyógyszerek proteázgátlóknak nevezett csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket a humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.

Az Agenerase-t a proteázgátlókkal már kezelt HIV fertőzött felnőttek és 4 évesnél idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák. Az Agenerase-t más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva rendeli az orvos. Kezelőorvosa valószínűleg úgy fog rendelkezni, hogy az Agenerase kapszulát kis adagú ritonavirrel együtt szedje, hogy a hatása erősebb legyen. Az Agenerase választása az orvosa által esetleg elvégzett rezisztencia vizsgálatától és az Ön korábbi kezelésétől függ.

A ritonavirrel megerősített amprenavir előnyeit még nem igazolták proteázgátló-kezelésben még nem részesült betegekben.

2. TUDNIVALÓK AZ AGENERASE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedjen Agenerase-t

- ha Ön allergiás (túlérékeny) amprenavirra, vagy az Agenerase bármely más összetevőjére.
- ha súlyos májbetegsége van (lásd „Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).
- ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran alkalmazzák az allergiás tünetekre – ezek a gyógyszerek esetleg vény nélkül is kaphatóak)
 - pimozid (skizofrénia kezelésére alkalmazzák))
 - ciszaprid (egyes gyomorpanaszok kezelésére alkalmazzák)
 - anyarozs-származékok (fejfájás kezelésére alkalmazzák)
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák)
 - amiodaron, kinidin (rendellenes szívverés kezelésére alkalmazzák)
 - flekainid és propafenon (szívgyógyszerek)
 - triazolám és szájon át alkalmazott midazolám (alvás segítésére és/vagy szorongás enyhítésére alkalmazzák) bepridil (magasvérnyomás betegség kezelésére alkalmazzák).

- ha Ön jelenleg orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó termékeket szed, mivel az gátolhatja az Agenerase megfelelő hatását (lásd A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek).

Tájékoztassa orvosát bármelyik említett esetben, vagy ha a felsorolt gyógyszerek közül valamelyiket szedi.

Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazhatók

Az Agenerase-t minden nap kell szednie. Ez a gyógyszer segít szinten tartani az Ön állapotát, de nem gyógyítja meg a HIV fertőzést. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-betegség más szövődményei alakulnak ki szervezetében. Éppen ezért tartsa fenn a rendszeres kapcsolatot kezelőorvosával. Ne szakítsa meg a gyógyszer szedését, mielőtt beszélne az orvosával.

Ha kezelőorvosa azt ajánlotta, hogy az Agenerase kapszulát szedje együtt kis adagú ritonavirrel, mely erősíti annak hatását, figyeljen arra, hogy a kezelés megkezdése előtt gondosan elolvassa a ritonavir dobozában lévő betegtájékoztatót.

Jelenleg 4 évesnél fiatalabb gyermekek részére az Agenerase alkalmazása nem ajánlható, mert nem áll rendelkezésre elegendő adat. Ugyancsak nincs elegendő adat ahhoz, hogy az Agenerase kapszula ritonavirrel támogatott alkalmazását ajánlani lehessen 4-12 éves korú gyermekeknek vagy más, 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek.

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, amiket Ön szed, ezért nagyon fontos, hogy elolvassa a következő „A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek” című fejezetet, mielőtt bevinné ezt a gyógyszert.

Tájékoztassa az orvosát, ha bármilyen egészségügyi problémája van vagy volt.

- Tájékoztassa orvosát, ha volt már májbetegsége. Azok a betegek, akik krónikus hepatitisz B vagy C betegségben szenvednek és retrovírus-ellenes kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetettek a májat érintő súlyos és esetleg életveszélyes nemkívánatos hatások szempontjából, és szükségük lehet vérévizsgálatokra, májfunkciójuk ellenőrzése céljából.
- Az Agenerase ritonavirrel együtt történő alkalmazását még nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknél. Ha Önnek súlyos májbetegsége van, nem szabad ezt a kombinációt szednie.
- Az Agenerase kapszulákkal (a ritonavir támogató hatása nélkül) vizsgálatokat végeztek májbetegségeken. Ha Ön májbetegségben szenved, és kezelőorvosa úgy dönt, hogy a nem megerősített (azaz ritonavir nélküli) Agenerase kapszulát szedje, az Agenerase adagját esetleg meg kell változtatni.
- Proteázgátlókkal kezelt hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg. Ennek az oka nem ismert. Lehet, hogy további VIII-as faktort kell kapnia a vérzékenység egyensúlyban tartásához.
- A testzsír eloszlásának megváltozása, felhalmozódása vagy csökkenése fordulhat elő kombinált retrovírus-ellenes kezelésben részesülő betegeknél. Forduljon kezelőorvosához, ha testzsír-elváltozásokat észlel.
- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- Ha bármilyen más egészségügyi problémája van, beszélje meg orvosával.

Csontrendszeri problémák

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált

antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Nem bizonyosodott be, hogy az Agenerase kezelés csökkentené a HIV fertőzés átvitelének kockázatát szexuális érintkezés, vagy vér útján. Továbbra is tegye meg a szükséges elővigyázatossági óvintézkedéseket ennek elkerülésére.

A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek

Mielőtt megkezdődik az Agenerase kezelés, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét minden gyógyszerről, amit szed vagy nemrég szedett, azokról is amelyek vény nélkül kaphatóak. Ez azért **nagyon fontos**, mert néhány gyógyszerrel együtt szedve az Agenerase erősítheti vagy gyengítheti azok hatását. Ez némely esetben súlyos állapot kialakulását okozhatja.

Van néhány gyógyszer, amelyiket **nem szabad** Agenerase-zal együtt szedni (további információért lásd „Ne szedjen Agenerase-t”).

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet bizonyos gyógyszerekkel. Az alábbiakban felsorolt gyógyszerek Agenerase-zal együtt történő alkalmazására csak orvosi javaslat alapján kerülhet sor: érzéstelenítők (pl. lidokain), antibiotikumok (pl. rifabutin, klaritromicin, dapszon és eritromicin), gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol), malária elleni szerek (pl. halofantrin), antikonvulzív (görcsoldó) készítmények (pl. karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál), kalcium-eseterna blokkolók (pl. amlodipin, diltiazem, felodipin, izradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nifedipin és verapamil), koleszterinszint csökkentők (pl. atorvasztatin, lovasztatin és szimvasztatin), a merevedési zavarokra ható szerek (pl. szildenafil és vardenafil), nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. delavirdin, efavirenz és nevirapin), ópiát származékok (pl. metadon), hormonok mint az ösztrogének és progesztogének (pl. hormonális fogamzásgátlók, így a „tabletták”), egyes glükokortikoidok (pl. flutikazon-propionát és budezonid), triciklikus antidepresszánsok (pl. dezipramin és nortriptilin), nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám), paroxetin és néhány egyéb gyógyszer (pl. klozapin és loratadin).

Ha Ön egyes olyan gyógyszereket szed együtt az Agenerase-zal, amelyek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, mint karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimusz, rapamicin, triciklikus antidepresszánsok és warfarin, orvosa további vérvizsgálatot írhat elő, hogy csökkentse a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha fogamzásgátló tablettát szed, ajánlatos, hogy az Agenerase kezelés alatt más módszert alkalmazzon (pl. gumióvszer) a terhesség megakadályozására. Agenerase és a fogamzásgátló tabletták egyidejű alkalmazása esetén az Agenerase terápiás hatása csökkenhet.

Az Agenerase bevétele étellel vagy itallal

Az Agenerase kapszulát vízzel vagy más folyadékkal, egészben kell lenyelni. Táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Terhesség és szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. Az Agenerase használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az Agenerase szedése alatt ne szoptassa gyermekét. Ettől függetlenül is ajánlott, hogy a HIV fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassanak, a HIV fertőzés átvitelének elkerülése érdekében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
Az Agenerase gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre kifejtett hatását még nem vizsgálták. Ha az Agenerase szédülést okozna, ne vezessen gépjárművet, és ne végezzen gépekkel munkát.

Fontos információk az Agenerase kapszula egyes összetevőiről

A kapszula glicerint tartalmaz, ami nagy mennyiségben alkalmazva mellékhatásokat okozhat. Ilyen mellékhatások: fejfájás, gyomorrontás érzete, hasmenés.

A kapszulák szorbitot is tartalmaznak. Ha orvosától úgy tudja, hogy egyes cukrokra érzékeny, kérdezze meg orvosát, mielőtt szedni kezdi ezt a gyógyszert.

Mivel az Agenerase kapszula E-vitamint is tartalmaz, további E-vitamin szedésére nincs szükség.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ AGENERASE-T?

Az Agenerase-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha gyomorpanaszai miatt savközömbősítőket kell szednie, vagy olyan gyógyszert szed, ami savközömbősítőket tartalmaz (pl. didanozin), ajánlott, hogy ezt az Agenerase előtt vagy után legalább egy óra eltéréssel vegye be. Ellenkező esetben csökkenthet az Agenerase hatása.

- Az Agenerase kapszulát vízzel vagy más folyadékkal, egészben kell lenyelni. Táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.
- *Felnőttek és (12 éves vagy ennél idősebb) serdülők (50 kg feletti testtömeggel):* az Agenerase kapszula szokásos adagja naponta kétszer 600 mg, naponta kétszer 100 mg ritonavirrel, egyéb retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kombinációban. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek nem való a ritonavir szedése, akkor nagyobb Agenerase adagokra lesz szüksége (naponta kétszer 1200 mg)..
- *Gyermekek (4-12 év) és 50 kg alatti testtömegű betegek:* az adagot orvosa az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Az Agenerase kapszula szokásos adagja 20 mg/kg naponta kétszer. Nem szedhet többet, mint naponta 2400 mg-ot.

Bizonyos esetekben, amikor más gyógyszereket is szed, az Agenerase-zal egyidejűleg, orvosa módosíthatja az Agenerase adagját.

Annak érdekében, hogy az Agenerase hatása teljesen érvényesülhessen, nagyon fontos, hogy az orvos által előírt **teljes** napi adagot bevegye.

Az Agenerase belsőleges oldat formában is kapható gyermekek és a kapszulát lenyelni képtelen felnőttek részére.

Ha az előírtnál több Agenerase-t vett be

Ha több Agenerase-t vett be, mint az előírt adag, azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Ha elfelejtette bevenni az Agenerase-t

Ha elfelejt bevenni egy Agenerase adagot, pótolja ezt, mihamarabb észébe jut és ezt követően folytassa az előírások szerint a gyógyszer szedését. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.

Ha abbahagyja az Agenerase szedését

Nem szabad abbahagyni az Agenerase szedését, ameddig nem beszélte meg orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Agenerase is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV fertőzés kezelése során nem mindig lehet megmondani azt, hogy a nemkívánatos hatásokért a Agenerase vagy valamelyik más, egyidejűleg szedett gyógyszer, esetleg maga a HIV betegség a felelős. Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből több mint 10 esetében jelentkezhetnek):

- Fejfájás, fáradtságérzés
- Hasmenés, hányinger, hányás, puffadás
- Bőrkiütés (vörös, kidudorodó vagy viszkető) – esetenként a bőrkiütés súlyos lehet, és esetleg Önnek abba kell hagynia e gyógyszer szedését.
- A vér koleszterinszintjének (a vérsírok egy fajtája) emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vérsírszintjét.

Gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből 1-10 esetében jelentkezhetnek):

- A trigliceridek (a vérsírok egy fajtája) felhalmozódása, alakváltozás a zsíreloszlás megváltozása következtében
- Levertség, depresszió, alvászavarok, étvágycsökkenés
- Bizsergés, zsibbadás az ajkakon és a szájban, akaratlan mozdulatok
- Gyomorfájdalom, rossz gyomor gyomorsav túltengés, laza széklet
- A májban termelődő transzamináz nevű enzimek, valamint a hasnyálmirigy által termelt amiláz nevű enzim szintjének emelkedése

Nem gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezhetnek):

- A vércukorszint emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét.
- A bilirubin nevű anyag felhalmozódása a vérben
- Az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)

Ritka mellékhatások (1000 kezelt betegből 1 esetében jelentkezhetnek):

- Súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma)

Egyéb lehetséges hatások

Proteázgátlóval kezelt A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg. Ha ez Önénél is előfordulna, azonnal forduljon orvosához.

Elsősorban olyan betegeken, akik proteázgátlókat nukleozid-analógokkal szedtek együtt, izomfájdalmat, nyomásérzékenységet vagy izomgyengeséget figyeltek meg. Az izompanaszok némely esetben súlyosak voltak (rabdomiolízis).

A kombinált retrovírus-ellenes kezelés alakváltozást idézhet elő, a zsíreloszlás megváltoztatása következtében. Ez megnyilvánulhat a lábakon, a karokon és az arcon a zsírréteg csökkenésében, a hason (pocak) és más belső szervekben a zsír felhalmozódásában, a mell megnagyobbodásában és

zsírpúp kialakulásában a háton és a nyakon („bőlénypúp”). Ezeknek a jelenségeknek az oka, illetve hosszú távú hatásuk az egészségre jelenleg nem ismeretes. A kombinált retrovírus-ellenes kezelés a vérben tejsav- és cukorszint emelkedést, hiperlipémiát (a vérzsírok felszaporodása a vérben), valamint inzulin-rezisztenciát is okozhat.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ AGENERASE-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A tartályt tartsa szorosan lezárva, hogy megvédje a nedvességtől.

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az Agenerase-t.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Agenerase

A készítmény hatóanyaga az amprenavir.

Az Agenerase kapszula 150 mg amprenavirt tartalmaz.

A kapszulában lévő egyéb összetevők: D-alfa-tokoferol-polietilén-glikol(1000)-szukcinát (TPGS), makrogol 400 (polietilén-glikol 400) és propilenglikol. A kapszulahéj összetétele: zselatin, glicerin, D-szorbit és szorbitánok oldata, titán-dioxid, piros jelölőfesték.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Agenerase 150 mg lágykapszula műanyag tartályban kapható, amelyben 240 db lágykapszula van. Az lágy kapszulák hosszúságuk, csaknem fehér vagy krémszínűek, „GX CC2” felirattal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Gyártó

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Nagy-Britannia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
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
repcia.sk@gsk.com

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Agenerase 150 mg lágy kapszula

Amprenavir

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos sÖnnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerésztét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Agenerase és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Agenerase szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Agenerase-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Agenerase-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ AGENERASE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Agenerase a vírusellenes gyógyszerek proteázgátlóknak nevezett csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket a humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.

Az Agenerase-t proteázgátlókkal már kezelt HIV fertőzött felnőttek és 4 évesnél idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák. Az Agenerase-t más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva rendeli az orvos. Kezelőorvosa valószínűleg úgy fog rendelkezni, hogy az Agenerase kapszulát kis adagú ritonavirrel együtt szedje, hogy a hatása erősebb legyen. Az Agenerase választása az orvosa által esetleg elvégzett rezisztencia vizsgálatától és az Ön korábbi kezelésétől függ.

A ritonavirrel megerősített amprenavir előnyeit még nem igazolták proteázgátló kezelésben még nem részesült betegekben.

2. TUDNIVALÓK AZ AGENERASE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedjen Agenerase-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) amprenavirra, vagy az Agenerase bármely más összetevőjére.
- ha súlyos májbetegsége van (lásd „Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).
- ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran alkalmazzák az allergiás tünetekre – ezek a gyógyszerek esetleg vény nélkül is kaphatóak)
 - pimozid (skizofrénia kezelésére alkalmazzák))
 - ciszaprid (egyes gyomorpanaszok kezelésére alkalmazzák)
 - anyarozs-származékok (fejfájás kezelésére alkalmazzák)
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák)
 - amiodaron, kinidin (rendellenes szívverés kezelésére alkalmazzák)
 - flekainid és propafenon (szívgyógyszerek)
 - triazolám és szájon át alkalmazott midazolám (alvás segítésére és/vagy szorongás enyhítésére alkalmazzák)bepridil (magasvérnyomás betegség kezelésére alkalmazzák).

- ha Ön jelenleg orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó termékeket szed, mivel az gátolhatja az Agenerase megfelelő hatását (lásd A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek).

Tájékoztassa orvosát bármelyik említett esetben, vagy ha a felsorolt gyógyszerek közül valamelyiket szedi.

Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Az Agenerase-t minden nap kell szednie. Ez a gyógyszer segít szinten tartani az Ön állapotát, de nem gyógyítja meg a HIV fertőzést. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-betegség más szövődményei alakulnak ki szervezetében. Éppen ezért tartsa fenn a rendszeres kapcsolatot kezelőorvosával. Ne szakítsa meg a gyógyszer szedését, mielőtt beszélne az orvosával.

Ha kezelőorvosa azt ajánlotta, hogy az Agenerase kapszulát szedje együtt kis adagú ritonavirrel, mely erősíti annak hatását, figyeljen arra, hogy a kezelés megkezdése előtt gondosan elolvassa a ritonavir dobozában lévő betegájékoztatót.

Jelenleg 4 évesnél fiatalabb gyermekek részére az Agenerase alkalmazása nem ajánlható, mert nem áll rendelkezésre elegendő adat. Ugyancsak nincs elegendő adat ahhoz, hogy az Agenerase kapszula ritonavirrel támogatott alkalmazását ajánlani lehessen 4-12 éves korú gyermekeknek vagy más, 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek.

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, amiket Ön szed, ezért nagyon fontos, hogy elolvassa a következő „Egyéb gyógyszerek szedése” című fejezetet, mielőtt bevinné ezt a gyógyszert.

Tájékoztassa az orvosát, ha bármilyen egészségügyi problémája van vagy volt.

- Tájékoztassa orvosát, ha volt már májbetegsége. Azok a betegek, akik krónikus hepatitisz B vagy C betegségben szenvednek és retrovírus-ellenes kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetettek a májat érintő súlyos és esetleg életveszélyes nemkívánatos hatások szempontjából, és szükségük lehet vérvizsgálatokra, májfunkciójuk ellenőrzése céljából.
- Az Agenerase ritonavirrel együtt történő alkalmazását még nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknél. Ha Önnek súlyos májbetegsége van, nem szabad ezt a kombinációt szednie.
- Az Agenerase kapszulákkal (a ritonavir támogató hatása nélkül) vizsgálatokat végeztek májbetegségeken. Ha Ön májbetegségben szenved, és kezelőorvosa úgy dönt, hogy a nem megerősített (azaz ritonavir nélküli) Agenerase kapszulát szedje, az Agenerase adagját esetleg meg kell változtatni.
- Proteázgátlókkal kezelt hemofilias betegekben a vérzékenység fokozódását figyelték meg. Ennek az oka nem ismert. Lehet, hogy további VIII-as faktort kell kapnia a vérzékenység egyensúlyban tartásához. A testzsír eloszlásának megváltozása, felhalmozódása vagy csökkenése fordulhat elő kombinált retrovírus-ellenes kezelésben részesülő betegekben. Forduljon kezelőorvosához, ha testzsír-elváltozásokat észlel. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében oportunisták fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- Ha bármilyen más egészségügyi problémája van, beszélje meg orvosával.

Csontrendszeri problémák

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett osteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az osteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi

fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Nem bizonyosodott be, hogy az Agenerase kezelés csökkentené a HIV fertőzés átvitelének kockázatát szexuális érintkezés, vagy vér útján. Továbbra is tegye meg a szükséges elővigyázatossági óvintézkedéseket ennek elkerülésére.

A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek

Mielőtt megkezdődik az Agenerase kezelés, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét minden gyógyszerről, amit szed vagy nemrég szedett, azokról is amelyek vény nélkül kaphatóak. Ez azért **nagyon fontos**, mert néhány gyógyszerrel együtt szedve az Agenerase erősítheti vagy gyengítheti azok hatását. Ez némely esetben súlyos állapot kialakulását okozhatja.

Van néhány gyógyszer, amelyiket **nem szabad** Agenerase-zal együtt szedni (további információért lásd „Ne szedjen Agenerase-t”).

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet bizonyos gyógyszerekkel. Az alábbiakban felsorolt gyógyszerek Agenerase-zal együtt történő alkalmazására csak orvosi javaslat alapján kerülhet sor: érzéstelenítők (pl. lidokain), antibiotikumok (pl. rifabutin, klaritromicin, dapszon és eritromicin), gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol), malária elleni szerek (pl. halofantrin), antikonvulzív (görcsoldó) készítmények (pl. karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál), kalcium-csatorna blokkolók (pl. amlodipin, diltiazem, felodipin, izradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin és verapamil), koleszterinszint csökkentők (pl. atorvasztatin, lovasztatin és szimvasztatin), a merevedési zavarokra ható szerek (pl. szildenafil és vardenafil), nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. delavirdin, efavirenz és nevirapin), opiát származékok (pl. metadon), hormonok mint az ösztrogének és progesztogének (pl. hormonális fogamzásgátlók, így a „tabletták”), egyes glükokortikoidok (pl. flutikazon-propionát és budezonid), triciklikus antidepresszánsok (pl. dezipramin és nortriptilin), nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám), paroxetin és néhány egyéb gyógyszer (pl. klopazin és loratadin).

Ha Ön egyes olyan gyógyszereket szed együtt az Agenerase-zal, amelyek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, mint karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimusz, rapamicin, triciklikus antidepresszánsok és warfarin, orvosa további vérvizsgálatot írhat elő, hogy csökkentse a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha fogamzásgátló tablettát szed, ajánlatos, hogy az Agenerase kezelés alatt más módszert alkalmazzon (pl. gumióvszer) a terhesség megakadályozására. Agenerase és a fogamzásgátló tabletták egyidejű alkalmazása esetén az Agenerase terápiás hatása csökkenhet.

Az Agenerase bevétele étellel vagy itallal

Az Agenerase kapszulát vízzel vagy más folyadékkal, egészben kell lenyelni. Táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Terhesség és szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. Az Agenerase használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az Agenerase szedése alatt ne szoptassa gyermekét. Ettől függetlenül is ajánlott, hogy a HIV fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassanak, a HIV fertőzés átvitelének elkerülése érdekében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Az Agenerase gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre kifejtett hatását még nem vizsgálták. Ha az Agenerase szédülést okozna, ne vezessen gépjárművet, és ne végezzen gépekkel munkát.

Fontos információk az Agenerase kapszula egyes összetevőiről

A kapszula glicerint tartalmaz, ami nagy mennyiségben alkalmazva mellékhatásokat okozhat. Ilyen mellékhatások: fejfájás, gyomorrontás érzete, hasmenés.

A kapszulák szorbitot is tartalmaznak. Ha orvosától úgy tudja, hogy egyes cukrokra érzékeny, kérdezze meg orvosát, mielőtt szedni kezdi ezt a gyógyszert.

Mivel az Agenerase kapszula E-vitamint is tartalmaz, további E-vitamin szedésére nincs szükség.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ AGENERASE-T?

Az Agenerase-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha gyomorpanaszai miatt savközömbösítőket kell szednie, vagy olyan gyógyszert szed, ami savközömbösítőket tartalmaz (pl. didanozin), ajánlott, hogy ezt az Agenerase előtt vagy után legalább egy óra eltéréssel vegye be. Ellenkező esetben csökkenthet az Agenerase hatása.

- Az Agenerase kapszulát vízzel vagy más folyadékkal, egészben kell lenyelni. Táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.
- *Felnőttek és (12 éves vagy ennél idősebb) serdülők (50 kg feletti testtömeggel):* az Agenerase kapszula szokásos adagja naponta kétszer 600 mg, naponta kétszer 100 mg ritonavirrel, egyéb retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kombinációban. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek nem való a ritonavir szedése, akkor nagyobb Agenerase adagokra lesz szüksége. (naponta kétszer 1200 mg)..
- *Gyermekek(4-12 év) és 50 kg alatti testtömegű betegek:* az adagot orvosa az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Az Agenerase kapszula szokásos adagja 20 mg/kg naponta kétszer. Nem szedhet többet, mint naponta 2400 mg-ot.

Bizonyos esetekben, amikor más gyógyszereket is szed, az Agenerase-zal egyidejűleg, orvosa módosíthatja az Agenerase adagját.

Annak érdekében, hogy az Agenerase hatása teljesen érvényesülhessen, nagyon fontos, hogy az orvos által előírt **teljes** napi adagot bevegye.

Az Agenerase belsőleges oldat formában is kapható gyermekek és a kapszulát lenyelni képtelen felnőttek részére.

Ha az előírtnál több Agenerase-t vett be

Ha több Agenerase-t vett be, mint az előírt adag, azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Ha elfelejtette bevenni az Agenerase-t

Ha elfelejt bevenni egy Agenerase adagot, pótolja ezt, mihamarabb észébe jut és ezt követően folytassa az előírások szerint a gyógyszer szedését. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.

Ha abbahagyja az Agenerase szedését

Nem szabad abbahagyni az Agenerase szedését, ameddig nem beszélte meg orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Agenerase is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV fertőzés kezelése során nem mindig lehet megmondani azt, hogy a nemkívánatos hatásokért a Agenerase vagy valamelyik más, egyidejűleg szedett gyógyszer, esetleg maga a HIV betegség a felelős. Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből több mint 10 esetében jelentkezhetnek):

- Fejfájás, fáradtságérzés
- Hasmenés, hányinger, hányás, puffadás
- Bőrkiütés (vörös, kidudorodó vagy viszkető) – esetenként a bőrkiütés súlyos lehet, és esetleg Önnek abba kell hagynia e gyógyszer szedését.
- A vér koleszterinszintjének (a vérsírok egy fajtája) emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vérszintjét.

Gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből 1-10 esetében jelentkezhetnek):

- A trigliceridek (a vérsírok egy fajtája) felhalmozódása, alakváltozás a zsíreloszlás megváltozása következtében
- Levertség, depresszió, alvászavarok, étvágycsökkenés
- Bizsergés, zsibbadás az ajkakon és a szájbán, akaratlan mozdulatok
- Gyomorfájdalom, rossz gyomor gyomorsav túltengés, laza széklet
- A májban termelődő transzamináz nevű enzimek, valamint a hasnyálmirigy által termelt amiláz nevű enzim szintjének emelkedése

Nem gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezhetnek):

- A vércukorszint emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét.
- A bilirubin nevű anyag felhalmozódása a vérben
- Az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)

Ritka mellékhatások (1000 kezelt betegből 1 esetében jelentkezhetnek):

- Súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma)

Egyéb lehetséges hatások

Proteázgátlóval kezelt A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg. Ha ez Önnel is előfordulna, azonnal forduljon orvosához.

Elsősorban olyan betegeken, akik proteázgátlókat nukleozid-analógokkal szedtek együtt, izomfájdalmat, nyomásérzékenységet vagy izomgyengeséget figyeltek meg. Az izompanaszok némely esetben súlyosak voltak (rabdomiolízis).

A kombinált retrovírus-ellenes kezelés alakváltozást idézhet elő a zsíreloszlás megváltoztatása következtében. Ez megnyilvánulhat a lábakon, a karokon és az arcon a zsírréteg csökkenésében, a hason (pocak) és más belső szervekben a zsír felhalmozódásában, a mell megnagyobbodásában és zsírpúp kialakulásában a háton és a nyakon („bölénypúp”). Ezeknek a jelenségeknek az oka, illetve hosszú távú hatásuk az egészségre jelenleg nem ismeretes. A kombinált retrovírus-ellenes kezelés a vérben tejsav- és cukorszint emelkedést, hiperlipémiát (a vérsírok felszaporodása a vérben), valamint inzulin-rezisztenciát is okozhat.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ AGENERASE-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A tartályt tartsa szorosan lezárva, hogy megvédje a nedvességtől.

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az Agenerase-t.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Agenerase

A készítmény hatóanyaga az amprenavir.
Az Agenerase kapszula 150 mg amprenavirt tartalmaz.

A kapszulában lévő egyéb összetevők: D-alfa-tokoferol-polietilén-glikol(1000)-szukcinát (TPGS), makrogol 400 (polietilén-glikol 400) és propilén-glikol. A kapszulahéj összetétele: zselatin, glicerin, D-szorbit és szorbitánok oldata, titán-dioxid, piros jelölőfesték.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Agenerase 150 mg lágy kapszula doboza két műanyag tartályt tartalmaz, mindegyikben 240 db lágy kapszula van. Az lágy kapszulák hosszúkásak, csaknem fehér vagy krémszínűek, „GX CC2” felirattal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Gyártó

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Nagy-Britannia

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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 67312687
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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA
Agenerase 15 mg/ml belsőleges oldat
Amprenavir

Mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Agenerase és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Agenerase szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Agenerase-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Agenerase-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ AGENERASE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Agenerase a vírusellenes gyógyszerek proteázgátlóknak nevezett csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket a humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.

Az Agenerase-t a proteázgátlókkal már kezelt HIV fertőzött felnőttek és 4 évesnél idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák. Az Agenerase-t más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva rendeli az orvos. Az Agenerase választása az orvosa által esetleg elvégzett rezisztencia vizsgálatától és az Ön korábbi kezelésétől függ.

A ritonavirrel megerősített Agenerase belsőleges oldat előnyeit még nem igazolták proteázgátló kezelésben még nem részesült betegeknél, sem olyanoknál, akik már kaptak ilyen kezelést.

Önnek Agenerase kapszulát kell szednie, amint képes lenyelni azt.

2. TUDNIVALÓK AZ AGENERASE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedjen Agenerase-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) amprenavirra, vagy az Agenerase bármely más összetevőjére.
- ha súlyos májbetegsége van (lásd „Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).
- ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - asztemizol vagy terfenadin (gyakran alkalmazzák az allergiás tünetekre – ezek a gyógyszerek esetleg vény nélkül is kaphatóak)
 - pimozid (skizofrénia kezelésére alkalmazzák)
 - ciszaprid (egyes gyomorpanaszok kezelésére alkalmazzák)
 - anyarozs-származékok (fejfájás kezelésére alkalmazzák)
 - rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák)
 - amiodaron, kinidin (rendellenes szívverés kezelésére alkalmazzák)
 - flekainid és propafenon (szívgyógyszerek)

- triazolám és szájon át alkalmazott midazolám (alvás segítésére és/vagy szorongás enyhítésére alkalmazzák) bepridil (magasvérnyomás betegség kezelésére alkalmazzák).
- ha Ön jelenleg orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó termékeket szed, mivel az gátolhatja az Agenerase megfelelő hatását (lásd A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek).

Csecsemők, 4 évesnél fiatalabb gyermekek, terhes nők, májkárosodásban, májelégtelenségben vagy veseelégtelenségben szenvedő, valamint diszulfirámmal vagy metronidazollal vagy alkoholtartalmú (pl. ritonavir belsőleges oldat), ill. további propilénlikolt tartalmazó készítményekkel kezelt betegek részére ellenjavallt, mivel az oldatban levő nagy mennyiségű propilénlikol miatt fennáll a toxicitás kockázata (lásd még Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható).

Tájékoztassa orvosát bármelyik említett esetben, vagy ha a felsorolt gyógyszerek közül valamelyiket szedi.

Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Az Agenerase-t minden nap kell szednie. Ez a gyógyszer segít szinten tartani az Ön állapotát, de nem gyógyítja meg a HIV fertőzést. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-betegség más szövődményei alakulnak ki szervezetében. Éppen ezért tartsa fenn a rendszeres kapcsolatot kezelőorvosával. Ne szakítsa meg a gyógyszer szedését, mielőtt beszélne az orvosával.

Nem adható adagolási ajánlás a kis adagú ritonavirnak (melyet általában az Agenerase kapszulák hatásának erősítésére használnak) az Agenerase belsőleges oldattal együtt történő alkalmazásához. Ezért azt a kombinációt kerülni kell.

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, amiket Ön szed, ezért nagyon fontos, hogy elolvassa a következő „Egyéb gyógyszerek szedése” című fejezetet, mielőtt bevenné ezeket.

Az Agenerase oldatot óvatosan kell szednie, ha Önnél csökkent a májenzimek aktivitása, vesekárosodásban szenved, vagy genetikusan csökkent az alkohol-lebontó képessége (pl. ázsiai származású), tekintettel az oldat propilénlikol tartalmával kapcsolatos mellékhatásokra.

Hasonló okok miatt nem szedhet diszulfirámot vagy más gyógyszereket, melyek csökkentik az alkohol lebomlását (pl. metronidazol), alkoholt tartalmazó készítményeket (pl. ritonavir belsőleges oldat), valamint egyéb propilénlikolt tartalmazó készítményeket, mialatt Agenerase belsőleges oldatot kap (lásd „Ne szedjen Agenerase-t”).

Az orvosa Önt szoros megfigyelés alatt tarthatja az oldat propilénlikol tartalma miatt esetleg fellépő mellékhatások felismerése céljából, különösen, ha vese- vagy májbetegségben is szenved. Előfordulhat, hogy az Agenerase belsőleges oldattal történő kezelését felül kell bírálni.

Hagyja abba az Agenerase belsőleges oldat szedését, **amint** le tudja nyelni az Agenerase kapszulát.

Tájékoztassa az orvosát, ha bármilyen egészségügyi problémája van vagy volt.

- Ha valamikor májbetegsége volt, beszélje meg ezt orvosával.
- Nem szedhet Agenerase belsőleges oldatot, ha bármilyen májbetegségben szenved.
- Tájékoztassa orvosát, ha volt már májbetegsége. Azok a betegek, akik krónikus hepatitisz B vagy C betegségben szenvednek és retrovírus-ellenes kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetettek a májat érintő súlyos és esetleg életveszélyes nemkívánatos hatások szempontjából, és szükségük lehet vérvizsgálatokra, májfunkciójuk ellenőrzése céljából.
- Proteázgátlókkal kezelt hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg Ennek oka nem ismert. Lehet, hogy további VIII-as faktort kell kapnia, a vérzékenység egyensúlyban tartásához.
- A testzsír eloszlásának megváltozása, felhalmozódása vagy csökkenése fordulhat elő kombinált retrovírus-ellenes kezelésben részesülő betegeknél. Forduljon kezelőorvosához, ha testzsír-elváltozásokat észlel.

- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegekben, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladási jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- Ha bármilyen más egészségügyi problémája van, beszélje meg orvosával.

Csontrendszeri problémák

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze orvosának.

Nem bizonyosodott be, hogy az Agenerase kezelés csökkentené a HIV fertőzésátvitelének kockázatát szexuális érintkezés, vagy vér útján. Továbbra is tegye meg a szükséges elővigyázatossági óvintézkedéseket ennek elkerülésére.

A kezelés ideje alatt szedett/alkalmazott egyéb gyógyszerek

Mielőtt megkezdődik az Agenerase kezelés, tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét minden gyógyszerről, amit szed vagy nemrég szedett, azokról is amelyek vény nélkül kaphatóak. Ez azért **nagyon fontos**, mert néhány gyógyszerrel együtt szedve az Agenerase erősítheti vagy gyengítheti azok hatását. Ez némely esetben súlyos állapot kialakulását okozhatja.

Van néhány gyógyszer, amelyiket **nem szabad** Agenerase-zal együtt szedni (további információért lásd „Ne szedjen Agenerase-t”).

Az Agenerase kölcsönhatásba léphet bizonyos gyógyszerekkel. Az alábbiakban felsorolt gyógyszerek Agenerase-zal együtt történő alkalmazására csak orvosi javaslat alapján kerülhet sor: érzéstelenítők (pl. lidokain), antibiotikumok (pl. rifabutin, klaritromicin, dapszon és eritromicin), gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol), malária elleni szerek (pl. halofantrin), antikonvulzív (görcsoldó) készítmények (pl. karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál), kalcium-csatorna blokkolók (pl. amlodipin, diltiazem, felodipin, izradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin és verapamil), koleszterinszint csökkentők (pl. atorvasztatin, lovasztatin és szimvasztatin), a merevedési zavarokra ható szerek (pl. szildenafil és vardenafil), nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. delavirdin, efavirenz és nevirapin), ópiát származékok (pl. metadon), hormonok mint az ösztrogének és progesztogének (pl. hormonális fogamzásgátlók, így a „tabletták”), egyes glükokortikoidok (pl. flutikazon-propionát és budezoid), triciklikus antidepresszánsok (pl. dezipramin és nortriptilin), nyugtatószerek (pl. injekcióban alkalmazott midazolám), paroxetin és néhány egyéb gyógyszer (pl. klopazin és loratadin).

Ha Ön egyes olyan gyógyszereket szed együtt az Agenerase-zal, amelyek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, mint karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimus, rapamicin, triciklikus antidepresszánsok és warfarin, orvosa további vérvizsgálatot írhat elő, hogy csökkentse a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát.

A belsőleges oldat propilén-glikol tartalma miatt az Agenerase kezelés ideje alatt nem szedhet diszulfiramot vagy olyan gyógyszereket, melyek csökkentik az alkohol metabolizációját (pl. metronidazol), alkoholt tartalmazó készítményeket (pl. ritonavir belsőleges oldat), vagy egyéb propilén-glikolt tartalmazó készítményeket (lásd „Ne szedjen Agenerase-t”).

Ha fogamzásgátló tablettát szed, ajánlatos, hogy az Agenerase kezelés alatt más módszert alkalmazzon (pl. gumióvszer) a terhesség megakadályozására. Agenerase és a fogamzásgátló tabletták egyidejű alkalmazása esetén az Agenerase terápiás hatása csökkenhet.

Az Agenerase bevétele étellel vagy itallal

Az Agenerase belsőleges oldat táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Terhesség és szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. Az Agenerase használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az Agenerase szedése alatt ne szoptassa gyermekét. Ettől függetlenül is ajánlott, hogy a HIV fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassanak, a HIV fertőzés átvitelének elkerülése érdekében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Az Agenerase gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre kifejtett hatását még nem vizsgálták. Ha az Agenerase szédülést okozna, ne vezessen gépjárművet, és ne végezzen gépekkel munkát.

Fontos információk az Agenerase belsőleges oldat egyes összetevőiről

A belsőleges oldat propilénlikolt tartalmaz, ami nagy mennyiségben alkalmazva mellékhatásokat okozhat. A propilénlikol sokféle mellékhatást okozhat, ilyenek az epilepsziás roham, kábultság, szapora szívverés és a vörösvértetek szétesése (lásd „Ne szedjen Agenerase-t”, „Az Agenerase fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

Ez a gyógyszerkészítmény 4 mg nátriumot tartalmaz ml-enként. Ezt figyelembe kell venni azoknak a betegeknek, akik nátrium-megszorító étrenden vannak.

Ez a gyógyszerkészítmény 1 mg káliumot tartalmaz ml-enként. Ezt figyelembe kell venni azoknak a betegeknek, akiknek a veseműködése csökkent vagy kálium-megszorító étrenden vannak.

Mivel az Agenerase belsőleges oldat E-vitamint is tartalmaz, további E-vitamin szedésére nincs szükség.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ AGENERASE-T?

Az Agenerase-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét. Az Agenerase táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Ha gyomorpanaszai miatt savközbősítőket kell szednie, vagy olyan gyógyszert szed, ami savközbősítőket tartalmaz (pl. didanozin), ajánlott, hogy ezt az Agenerase előtt vagy után legalább egy óra eltéréssel vegye be. Ellenkező esetben csökkenthet az Agenerase hatása.

- *4 évesnél idősebb és a kapszulát lenyelni képtelen betegek:* az adagot orvosa az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Az Agenerase belsőleges oldat szokásos adagja 17 mg (1,1 ml) testtömegkg-onként, naponta háromszor. Nem szedhet többet, mint naponta 2800 mg-ot.

Bizonyos esetekben, amikor más gyógyszereket is szed az Agenerase-zal egyidejűleg, orvosa módosíthatja az Agenerase adagját.

Annak érdekében, hogy az Agenerase hatása teljesen érvényesülhessen, nagyon fontos, hogy az orvos által előírt **teljes** napi adagot bevegye.

A csomagolásban található 20 ml-es adagolókanál segít az adag pontos kimérésében.

Ha az előírtnál több Agenerase-t vett be

Ha több Agenerase-t vett be, mint az előírt adag, azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Ha elfelejtette bevenni az Agenerase-t

Ha elfelejt bevenni egy Agenerase adagot, pótolja ezt, mihamar észébe jut és ezt követően folytassa az előírások szerint a gyógyszer szedését. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag helyett.

Ha abbahagyja az Agenerase szedését

Nem szabad abbahagyni az Agenerase szedését, ameddig nem beszélte meg orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Agenerase is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A HIV fertőzés kezelése során nem mindig lehet megmondani azt, hogy a nemkívánatos hatásokért a Agenerase vagy valamelyik más, egyidejűleg szedett gyógyszer, esetleg maga a HIV betegség a felelős. Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.

Nagyon gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből több mint 10 esetében jelentkezhetnek):

- Fejfájás, fáradtságérzés
- Hasmenés, hányinger, hányás, puffadás
- Bőrkiütés (vörös, kidudorodó vagy viszkető) – esetenként a bőrkiütés súlyos lehet, és esetleg Önnek abba kell hagynia e gyógyszer szedését.
- A vér koleszterinszintjének (a vérsírok egy fajtája) emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vérsírszintjét.

Gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből 1-10 esetében jelentkezhetnek):

- A trigliceridek (a vérsírok egy fajtája) felhalmozódása, alakváltozás a zsírelszállítás megváltozása következtében
- Levertség, depresszió, alvászavarok, étvágycsökkenés
- Bizsergés, zsibbadás az ajkakon és a szájbán, akaratlan mozdulatok
- Gyomorfájdalom, rossz gyomor gyomorsav túltengés, laza széklet
- A májban termelődő transzamináz nevű enzimek, valamint a hasnyálmirigy által termelt amiláz nevű enzim szintjének emelkedése

Nem gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből kevesebb mint 1 esetében jelentkezhetnek):

- A vércukorszint emelkedése. Orvosa az Agenerase-kezelés előtt és az alatt ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét.
- A bilirubin nevű anyag felhalmozódása a vérben
- Az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása (angioödéma)

Ritka mellékhatások (1000 kezelt betegből 1 esetében jelentkezhetnek):

- Súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma)

Egyéb lehetséges hatások

Proteázgátlóval kezelt A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg. Ha ez Önnél is előfordulna, azonnal forduljon orvosához.

Elsősorban olyan betegeken, akik proteázgátlókat nukleozid-analógokkal szedtek együtt, izomfájdalmat, nyomásérzékenységet vagy izomgyengeséget figyeltek meg. Az izompanaszok némely esetben súlyosak voltak (rabdomiolízis).

A kombinált retrovírus-ellenes kezelés alakváltozást idézhet elő a zsíreloszlás megváltoztatása következtében. Ez megnyilvánulhat a lábakon, a karokon és az arcon a zsírréteg csökkenésében, a hason (pocak) és más belső szervekben a zsír felhalmozódásában, a mell megnagyobbodásában és zsírpúp kialakulásában a háton és a nyakon („bőlénypúp”). Ezeknek a jelenségeknek az oka, illetve hosszú távú hatásuk az egészségre, jelenleg nem ismeretes. A kombinált retrovírus-ellenes kezelés a vérben tejsav- és cukorszint emelkedést, hiperlipémiát (a vérsírok felszaporodása a vérben), inzulinrezisztenciát is okozhat.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ AGENERASE-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A palackon és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza az Agenerase-t. Az Agenerase belsőleges oldatot a palack első kinyitása után 15 nappal ki kell önteni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Agenerase

A készítmény hatóanyaga az amprenavir.
Az Agenerase belsőleges oldat 15 mg/ml amprenavirt tartalmaz.

Egyéb összetevők: propilén-glikol, makrogol 400 (polietilén-glikol 400), D-alfa-tokoferol-polietilén-glikol(400)-szukcinát (TPGS), aceszulfám-kálium, szacharin-nátrium, nátrium-klorid, mesterséges szőlő, rágógumi-aroma, természetes borsosmenta-aroma, mentol, vízmentes citromsav, trinátrium-citrát-dihidrát, tisztított víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Agenerase belsőleges oldat műanyag palackban kapható, amelyben 240 ml belsőleges oldat van. Az oldat tiszta, halványsárga-sárga színű, szőlő, rágógumi és borsosmenta ízű.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Gyártó

Glaxo Wellcome GmbH & Co.
KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Németország

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma