

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Agenerase 50 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 50 mg amprenavir.

Hjälpämnen:
d-sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuka kapslar
Avlånga, ogenomskinliga, krämfärgade och märkta med 'GX CC1'

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Agenerase är i kombination med andra antiretrovirala läkemedel indicerat för behandling av HIV-1-infekterade vuxna och barn från fyra års ålder, med tidigare terapierfarenhet av proteashämmare (PI). Ageneras kapslar skall normalt tas tillsammans med låga doser ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare av amprenavir (se avsnitt 4.2 och 4.5). Valet av amprenavir bör baseras på resultatet från en viral resistenstestning och på patientens tidigare erhållna behandlingar (se avsnitt 5.1). Fördelen med Agenerase förstärkt med ritonavir har inte visats på PI-naiva patienter (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner. Det är viktigt att varje patient är medveten om betydelsen av att i alla avseenden hålla sig till den rekommenderade doseringen.

Agenerase administreras peroralt och kan tas oberoende av föda.

Agenerase finns också som en oral lösning för barn eller vuxna som inte kan svälja kapslar. Den orala lösningen av amprenavir har 14 % lägre biotillgänglighet än kapslarna; därför är Agenerase kapslar och Agenerase oral lösning inte direkt utbytbara på milligram till milligrambasis (se avsnitt 5.2).

Vuxna och ungdomar från 12 år (vikt över 50 kg): den rekommenderade dosen Agenerase kapslar är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Om Agenerase kapslar används utan den förstärkande effekten av ritonavir skall högre doser av Agenerase (1200 mg två gånger dagligen) användas.

Barn (4 till 12 år) och personer med en vikt under 50 kg: den rekommenderade dosen Agenerase kapslar är 20 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala medel. Den totala dygnsdosen amprenavir får inte överstiga 2400 mg (se avsnitt 5.1).

Hos barn har farmakokinetik, effekt och säkerhet av Agenerase i kombination med låga doser ritonavir eller andra PIs ännu inte utvärderats. Därför bör sådana kombinationer undvikas i denna åldersgrupp.

Barn yngre än 4 år: Agenerase rekommenderas inte till barn under 4 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

Äldre: amprenavirs farmakokinetik, effektivitet och säkerhet har inte studerats hos patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion: någon dosjustering anses inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Amprenavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Agenerase kapslar bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion. Klinisk effektivitet och säkerhet har inte fastställts för denna patientgrupp. För personer med nedsatt leverfunktion finns farmakokinetiska data tillgängliga för användning av Ageneras kapslar utan den förstärkande effekten av ritonavir. Baserat på farmakokinetiska data bör dosen Agenerase reduceras till 450 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och till 300 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Till barn med nedsatt leverfunktion kan inte någon dosrekommendation ges (se avsnitt 5.2).

Användning av amprenavir i kombination med ritonavir har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Dosrekommendationer kan inte ges med avseende på denna kombination. Samtidig administrering skall ske med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Agenerase får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som dessutom är substrat för cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering med sådant läkemedel kan ge upphov till kompetitiv hämning av dessa medels metabolism och leda till risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar såsom hjärtarytmier (t.ex. amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid), andningsdepression och/eller förlängd sedation (t. ex. peroralt triazolam och peroralt midazolam (för försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5) eller perifer vasospasm eller ischemi samt ischemi i andra vävnader inklusive cerebral eller myokardiell ischemi (t.ex. ergotderivat).

Agenerase i kombination med ritonavir är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Kombination av rifampicin och Agenerase tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Agenerase med ritonavir får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som i hög grad är beroende av CYP2D6-metabolism, t ex flekainid och propafenon (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) får inte användas under behandling med amprenavir på grund av risken för sänkta plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av amprenavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna bör informeras om att varken Agenerase eller någon annan idag tillgänglig antiretroviral behandling botar HIV och att opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hivinfektionen kan uppträda trots behandlingen. Idag tillgängliga antiretrovirala behandlingar, inklusive Agenerase,

har inte visats kunna eliminera risken för överföring av HIV genom sexuella kontakter eller via blodsmitta. Lämpliga försiktighetsåtgärder skall även fortsättningsvis vidtagas.

Baserat på aktuella farmakodynamiska data bör amprenavir användas i kombination med åtminstone två andra antiretrovirala medel. När amprenavir ges som monoterapi uppkommer snabbt resistent virus (se avsnitt 5.1).

Agenerase kapslar skall normalt ges i kombination med låga doser av ritonavir och i kombination med andra antiretrovirala medel (se avsnitt 4.2).

Leversjukdom: Säkerhet och effekt av amprenavir har inte fastställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Användning av Ageneras kapslar i kombination med ritonavir är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och skall kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, skall uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av Agenerase tillsammans med ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5).

HMG-CoA reduktasinhibitorerna lovastatin och simvastatin är i hög grad beroende av CYP3A4 för sin metabolism, därför rekommenderas inte samtidig användning av Agenerase och simvastatin eller lovastatin på grund av en ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Försiktighet måste också iaktas om Ageneras används samtidigt som atorvastatin, som metaboliseras i något mindre grad av CYP3A4. I detta fall bör en reducerad dos av atorvastatin övervägas. Om behandling med en HMG-CoA reduktasinhibitor är indikerad rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

För vissa medicinska produkter som kan ge upphov till allvarliga eller livshotande oönskade effekter såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, tricykliska antidepressiva och warfarin (effektmonitorering rekommenderas) finns metoder för att följa koncentrationen i blodet. Om detta görs bör risken för säkerhetsproblem vid en samtidig användning kunna minimeras.

Samtidig användning av Agenerase och halofantrin eller lidokain (systemiskt) rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) skall användas med försiktighet. Effekten av Agenerase kan reduceras p.g.a. sänkt plasmakoncentration av amprenavir hos patienter som tar dessa läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Monitorering av koncentrationen av immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin, takrolimus, rapamycin) rekommenderas när Agenerase administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Försiktighet skall iaktas när Agenerase används samtidigt som PDE5-inhibitorer (t ex sildenafil och vardenafil) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas när Agenerase används tillsammans med delavirdin (se avsnitt 4.5).

En minskning av rifabutindosen med minst 50 % rekommenderas vid samtidig administrering med Agenerase. När även ritonavir ges samtidigt kan ytterligare dosminskning bli nödvändig (se avsnitt 4.5).

Effekten av hormonell antikonception kan modifieras till följd av metabolisk interaktion med amprenavir, men det finns ännu otillräckligt med data för att kunna förutsäga på vilket sätt. Därför rekommenderas fertila kvinnor att använda någon annan tillförlitlig metod för antikonception (se avsnitt 4.5).

Samtidig tillförsel av amprenavir och metadon ger sänkta metadonkoncentrationer. Patienten skall därför följas upp med avseende på opiatabstinenssymtom vid samtidig behandling med amprenavir och metadon, i synnerhet om ritonavir i lågdos också ges. För närvarande kan inga rekommendationer ges vad gäller dosjustering av amprenavir vid samtidig behandling med metadon.

Agenerase innehåller vitamin E (36 IE / 50 mg kapsel) varför ytterligare vitamin E tillägg inte rekommenderas.

Agenerade kapslar innehåller också sorbitol (E420). Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

På grund av den potentiella risken för toxicitet orsakad av det höga innehållet av propylenglykol i Agenerase oral lösning, är denna beredningsform kontraindicerad till barn yngre än 4 år. Till övriga patienter bör lösningen användas med försiktighet. För ytterligare information hänvisas till produktresumén för Agenerase oral lösning.

Utslag/hudreaktioner

Flertalet patienter med lätta till måttliga utslag kan fortsätta att ta Agenerase. Lämpliga antihistaminer (t.ex. cetirizin) kan minska klåda och påskynda läkningen av utslaget. Agenerase bör utsättas permanent om utslaget är förenat med systemiska eller allergiska symtom eller involverar slemhinnorna (se avsnitt 4.8).

Hyperglykemi

Debuterande diabetes mellitus, hyperglykemi eller exacerbationer av befintlig diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som erhåller antiretroviral terapi inkluderande PIs. Hos vissa av dessa patienter var hyperglykemin uttalad och i några fall också förenad med ketoacidosis. Många av patienterna hade andra sjukdomar varav några krävde behandling med läkemedel som har sammankopplats med utveckling av diabetes mellitus eller hyperglykemi. Kontroll av blodglukos bör göras innan behandlingen med Agenerase påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen.

Lipodystrofi

Antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hivpatienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och proteashämmare samt lipoatrofi och nukleosidanaloger (NRTIs). En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett.

Lipidstegringar

Behandling med amprenavir har resulterat i stegringar av triglycerid- och kolesterolkoncentrationer. Kontroll av triglycerider och kolesterol bör göras innan behandlingen med Agenerase påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen, se avsnitt 4.8.

Lipidrubbingar ska behandlas på ett lämpligt sätt kliniskt.

Hemofilpatienter

Hos patienter med hemofili A eller B som behandlats med proteashämmare har tecken på ökad blödningstendens såsom spontana hematom i huden och hemartros rapporterats. Hos vissa patienter gavs ytterligare doser av faktor VIII. I mer än hälften av fallen kunde behandlingen med proteashämmare fortgå eller återinsättas om den hade avbrutits. Ett orsakssamband har misstänkts, men verkningsmekanismen har inte kunnat förklaras. Patienter med hemofili bör därför informeras om att det kan föreligga en ökad risk för blödning.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis carinii pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindexa), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har gjorts med amprenavir som den enda proteashämmaren. När amprenavir och ritonavir ges tillsammans kan profilen av den metabola läkemedelsinteraktionen för ritonavir vara predominant eftersom ritonavir är en mer potent CYP3A4 inhibitor. Ritonavir hämmar också CYP2D6 och inducerar CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 och glukuronosyltransferas. Därför måste hela produktinformationen för ritonavir läsas innan behandling med Agenerase och ritonavir inleds.

Amprenavir och ritonavir metaboliseras primärt i levern av CYP3A4. Därför kan medicinska produkter som antingen delar denna metabolismväg eller modifierar CYP3A4-aktiviteten förändra amprenavirs farmakokinetik. På motsvarande sätt kan amprenavir och ritonavir också förändra farmakokinetiken för andra medicinska produkter som delar denna metabolismväg.

Kombinationer som är kontraindicerade (se avsnitt 4.3)

CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster:

Agenerase får inte ges samtidigt som läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och innehåller aktiva substanser som är substrat till cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering kan leda till kompetitiv hämning av metabolismen av dessa aktiva substanser, så att plasmanivåerna ökar och allvarliga och/eller livshotande biverkningar kan uppstå, så som hjärtarytmi (t.ex. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimoqid, kinidin, terfenadin) eller perifer vasospasm eller ischemi (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin).

CYP2D6-substrat med smalt terapeutiskt fönster:

Agenerase med ritonavir får inte ges tillsammans med läkemedel som innehåller aktiva substanser som i hög grad är beroende av CYP2D6 metabolism och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande biverkningar. Bland dessa aktiva substanser finns flekainid och propafenon.

Rifampicin

Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för amprenavir med 82 %, vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kompensera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir har en hög frekvens av leverpåverkan observerats. Kombinationen av rifampicin och Agenerase tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Preparat som innehåller extrakt från johannesört (*Hypericum perforatum*):

Samtidigt intag av örtpreparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan sänka serumnivåerna av amprenavir, på grund av induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer. Örtpreparat som innehåller johannesört ska därför inte användas samtidigt med Agenerase. För patienter som redan tar johannesört bör koncentrationerna av amprenavir i serum kontrolleras och om möjligt även virusnivåerna, och därefter bör intaget av johannesört avbrytas. Nivåerna av amprenavir kan stiga då intaget av johannesört avbryts. Den inducerande effekten kan bestå under minst 2 veckor efter avslutat intag av johannesört.

- Andra kombinationer

Notera att följande interaktionsdata har erhållits hos vuxna.

Antiretrovirala läkemedel

- **Proteashämmare (PIs)**

Indinavir: AUC, C_{min} och C_{max} för indinavir minskade med 38 %, 27 % respektive 22 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. AUC, C_{min} och C_{max} för amprenavir ökade med 33 %, 25 % respektive 18 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när indinavir administreras i kombination med amprenavir.

Saquinavir: AUC, C_{min} och C_{max} för saquinavir minskade med 19 % och 48 % respektive ökade med 21 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. AUC, C_{min} och C_{max} för amprenavir minskade med 32 %, 14 % respektive 37 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när saquinavir administreras i kombination med amprenavir.

Nelfinavir: AUC, C_{min} och C_{max} för nelfinavir ökade med 15 %, 14 % respektive 12 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. C_{max} för amprenavir minskade med 14 % medan AUC och C_{min} ökade med 9 % respektive 189 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när nelfinavir administreras i kombination med amprenavir (se även efavirenz nedan).

Ritonavir: AUC och C_{min} för amprenavir ökade med 64% respektive 508% och C_{max} minskade med 30% när ritonavir (100 mg två gånger dagligen) gavs tillsammans med amprenavir kapslar (600 mg två gånger dagligen) jämfört med värden som uppnått efter dosering två gånger dagligen med 1200 mg amprenavir kapslar. I kliniska prövningar har amprenavir i dosen 600 mg två gånger dagligen i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen använts och säkerhet och effekt av denna dosering har bekräftats.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): i en öppen farmakokinetikstudie, på icke fastande personer, minskade AUC, C_{max} och C_{min} för lopinavir med 38%, 28% respektive 52% när amprenavir (750 mg två gånger dagligen) gavs i kombination med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir två gånger dagligen). I samma studie ökade AUC, C_{max} och C_{min} för amprenavir med 72%, 12% respektive 483% vid jämförelse med värden efter standarddosering med amprenavir (1200 mg två gånger dagligen).

C_{min} -värdet för amprenavir i plasma som uppnåddes vid kombination av amprenavir (600 mg två gånger dagligen) med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir två gånger dagligen) är ungefär 40-50% lägre än när amprenavir (600 mg två gånger dagligen) ges i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Tillägg av ytterligare ritonavir till en amprenavir plus Kaletra behandling

ökar C_{\min} -värdena för lopinavir, men inte C_{\min} -värdena för amprenavir. Doseringsrekommendationer kan inte ges för samtidig behandling med amprenavir och Kaletra, men noggrann övervakning rekommenderas eftersom säkerhet och effekt av kombinationen inte är känd.

- ***Nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (NRTIs)***

Zidovudin: AUC och C_{\max} för zidovudin ökade med 31 % respektive 40 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. AUC och C_{\max} för amprenavir var oförändrade. Ingen dosjustering för något av preparaten är nödvändig när zidovudin ges i kombination med amprenavir.

Lamivudin: AUC och C_{\max} för lamivudin respektive amprenavir var oförändrade när de båda läkemedlen gavs tillsammans. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när lamivudin administreras i kombination med amprenavir.

Abacavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för abacavir var oförändrade när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir ökade med 29 %, 27 % respektive 47 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när abacavir administreras i kombination med amprenavir.

Didanosin: ingen farmakokinetikstudie har utförts där Agenerase har kombinerats med didanosin. På grund av att didanosin innehåller antacida rekommenderas dock att dosintagen för Agenerase och didanosin är åtskilda med minst 1 timme (se Antacida nedan).

- ***Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTIs)***

Efavirenz: efavirenz har visats minska C_{\max} , AUC och $C_{\min,ss}$ för amprenavir med ca 40 % hos vuxna. När amprenavir kombineras med ritonavir är effekten av efavirenz kompenserad av den farmakokinetiska boostereffekten av ritonavir. Därför behövs ingen dosjustering om efavirenz ges i kombination med amprenavir (600 mg 2 gånger dagligen) och ritonavir (100 mg 2 gånger dagligen). Vidare, om efavirenz ges i kombination med amprenavir och nelfinavir är ingen dosjustering nödvändig för något av preparaten.

Behandling med efavirenz i kombination med amprenavir och saquinavir rekommenderas inte eftersom detta leder till lägre serumkoncentrationer för båda proteashämmarna.

Ingen dosrekommendation kan ges till barn för kombinationer där amprenavir ges samtidigt med andra proteashämmare och efavirenz. Sådana kombinationer bör undvikas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nevirapin: Effekten av nevirapin på andra proteashämmare och begränsad tillgång på data tyder på att nevirapin kan minska serumkoncentrationen av amprenavir.

Delavirdin: AUC, C_{\max} och C_{\min} för delavirdin sänktes med 61 %, 47 % respektive 88 % när det kombinerades med amprenavir. AUC, C_{\max} och C_{\min} för amprenavir ökade med 130 %, 40 % respektive 125 %.

Dosrekommendation för samtidig administrering av amprenavir och delavirdin kan inte ges. Om dessa läkemedel ges samtidigt skall försiktighet iakttas eftersom delavirdin kan bli mindre effektiv på grund av minskade och potentiellt subterapeutiska plasmakoncentrationer.

Ingen dosrekommendation kan ges för samtidig administrering av amprenavir och låga doser ritonavir tillsammans med delavirdin. Om dessa läkemedel används samtidigt skall försiktighet iakttas och noggrann klinisk och virologisk monitorering skall ske, eftersom det är svårt att förutse vilken effekt kombinationen av amprenavir och ritonavir har på delavirdin.

Antibiotika/antimykotika

Rifabutin: samtidig administrering av amprenavir och rifabutin resulterade i en ökning av AUC för rifabutin med 193 % och en ökning av biverkningar relaterade till rifabutin. Ökningen av plasmakoncentrationerna för rifabutin bedöms vara förorsakad av den hämning av rifabutins

metabolism via CYP3A4 som amprenavir åstadkommer. När det är kliniskt nödvändigt att ge rifabutin samtidigt med Agenerase rekommenderas en dosreduktion av rifabutin till minst hälften av den rekommenderade dosen. Det föreligger dock inga kliniska data till stöd för detta. När ritonavir ges samtidigt kan koncentrationen av rifabutin öka kraftigt.

Klaritromycin: AUC och C_{\min} för klaritromycin var oförändrade och C_{\max} minskade med 10 % när läkemedlet gavs samtidigt med amprenavir. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir ökade med 18 %, 39 % respektive 15 %. Ingen dosjustering behövs för något av preparaten när klaritromycin ges tillsammans med amprenavir. När ritonavir ges samtidigt kan koncentrationen av klaritromycin öka.

Erytromycin: ingen farmakokinetikstudie har utförts med Agenerase i kombination med erytromycin, men det bedöms att plasmanivåerna för båda läkemedlen kan öka om de ges samtidigt.

Ketokonazol/Itrakonazol: AUC och C_{\max} för ketokonazol ökade med 44 % respektive 19 % vid samtidig administrering med enbart amprenavir. AUC och C_{\max} för amprenavir ökade med 31 % respektive minskade med 16 %. Koncentrationerna av itraconazol förväntas öka på samma sätt som för ketokonazol. Dosjustering behövs inte för något av preparaten när ketokonazol eller itraconazol ges tillsammans med amprenavir. Samtidig administrering av fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg två gånger dagligen och ketokonazol 200 mg en gång dagligen ökade C_{\max} för ketokonazol med 25% och ökade AUC(0- τ) till nivåer 2,69 gånger de som observeras vid administrering av ketokonazol 200 mg en gång dagligen utan samtidig behandling med fosamprenavir med ritonavir. C_{\max} , AUC och C_{\min} för amprenavir var oförändrade. Vid samtidig användning av Agenerase med ritonavir rekommenderas inte höga doser (>200 mg/dag) av ketokonazol eller itraconazol.

Andra möjliga interaktioner

Andra läkemedel, som listas nedan, inkluderande exempel på substrat för hämmare och inducerare av CYP3A4, kan ge upphov till interaktioner när de ges tillsammans med Agenerase. Den kliniska betydelsen av dessa möjliga interaktioner har inte undersökts och är därför inte känd. När dessa läkemedel administreras tillsammans med Agenerase bör patienterna därför följas med avseende på toxiska reaktioner relaterade till dessa läkemedel.

Antacida: baserat på data för andra proteashämmare rekommenderas att intag av antacida inte sker samtidigt med Agenerase då dess absorption därmed skulle kunna försämrats. Det rekommenderas att antacida och Agenerase administreras med minst en timmes mellanrum.

Medel mot epilepsi: Samtidig användning av enzyminducerande medel mot epilepsi (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) och amprenavir kan leda till minskad plasmakoncentration av amprenavir. Dessa kombinationer skall användas med försiktighet och terapeutisk monitorering av serumkoncentrationen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Kalciumantagonister: amprenavir kan leda till ökade serumkoncentrationer av kalciumantagonister som amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin och verapamil vilket möjligen kan resultera i ökad effekt och ökad risk för biverkningar av dessa läkemedel.

Medel vid erektil dysfunktion: baserat på data för andra proteashämmare bör försiktighet iaktas när PDE5- inhibitorer (t ex sildenafil och vardenafil) förskrivs till patienter som behandlas med Agenerase. Samtidig administrering med Agenerase kan leda till väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer av PDE5-inhibitorn och därmed relaterade biverkningar inkluderande hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.4).

Flutikasonpropionat (interaktion med ritonavir): I en klinisk studie där ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen administrerades samtidigt med 50 μ g intranasalt flutikasonpropionat (4 gånger dagligen) under sju dagar till friska försökspersoner, ökade plasmanivåerna för flutikasonpropionat signifikant, medan nivåerna på det egna kortisolet sänktes med ungefär 86% (90% konfidensintervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikasonpropionat inhaleras. Systemeffekter av

kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Agenerase tillsammans med ritonavir och dessa glukokortikoider, såvida inte nytta överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt.

HMG-CoA reductasinhistorer: HMG-CoA reductasinhistorer såsom lovastatin och simvastatin, som i hög grad är beroende av CYP3A4 för sin metabolism, förväntas ge markant högre plasmakoncentrationer när de ges tillsammans med Agenerase. Eftersom ökade koncentrationer av HMG-CoA reductasinhistorer kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys, rekommenderas att dessa läkemedel inte ges i kombination med Agenerase. Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A4 för sin metabolism. Vid användning tillsammans med Agenerase skall lägsta möjliga dos atorvastatin ges. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4 och interaktioner förväntas inte med proteashämmare. Om behandling med en HMG-CoA reductasinhistor är indikerad rekommenderas pravastatin eller fluvastatin.

Immunosuppressiva medel: Frekvent monitorering av koncentrationerna av immunosuppressiva medel rekommenderas tills nivåerna har stabiliserats, eftersom plasmakoncentrationen för ciklosporin, rapamycin och takrolimus kan öka vid samtidig användning med amprenavir (se avsnitt 4.4).

Midazolam: Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Administrering tillsammans med Agenerase med eller utan ritonavir kan orsaka kraftig ökning av koncentrationen av denna benzodiazepin. Interaktionsstudier med administrering av Agenerase tillsammans med benzodiazepiner har inte utförts. Baserat på data från andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara signifikant högre när midazolam ges peroralt. Agenerase skall därför inte ges tillsammans med peroralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3), och försiktighet bör iaktas då Agenerase och parenteralt midazolam administreras tillsammans. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare antyder en möjlig ökning på 3-4 gånger av plasmanivåerna av midazolam. Om Ageneras med eller utan ritonavir administreras tillsammans med parenteralt midazolam skall detta göras inom intensivvården eller motsvarande där noggrann klinisk monitorering och lämplig medicinsk övervakning garanteras om andningsdepression och/eller förlängd sedation inträffar. Dosjustering av midazolam skall övervägas, speciellt om mer än en singeldos av midazolam administreras.

Metadon och opiatderivat: samtidig administrering av metadon och amprenavir resulterade i minskat C_{max} och AUC för den aktiva metadonenantiomeren (R) med 25 % respektive 13 %, medan C_{max} , AUC och C_{min} för den inaktiva metadonenantiomeren (S) minskade med 48 %, 40 % respektive 23 %. Patienten skall därför följas upp med avseende på opiatabstinenssymtom vid samtidig behandling med amprenavir och metadon, i synnerhet om ritonavir i lågdos också ges.

Vid jämförelse med en icke-matchad historisk kontrollgrupp medförde samtidig tillförsel av metadon och amprenavir en sänkning av AUC, C_{max} och C_{min} för amprenavir i serum på 30 %, 27 % respektive 25 %. Med tanke på den begränsade tillförlitligheten av icke-matchade historiska kontroller kan för närvarande inga rekommendationer ges beträffande dosjustering av amprenavir vid samtidig behandling med metadon.

Orala antikoagulantia: Utökad kontroll av International Normalised Ratio rekommenderas, då Agenerase ges tillsammans med warfarin eller andra orala antikoagulantia, beroende på en möjlig minskning eller ökning av den antitrombotiska effekten (se avsnitt 4.4).

Steroider: östrogener och progesteroner kan interagera med amprenavir. Den information som för närvarande finns tillgänglig är dock inte tillräcklig för att avgöra på vilket sätt. Samtidigt intag av

0,035 mg etinylestradiol plus 1,0 mg noretisteron resulterade i en minskning av amprenavir AUC och C_{\min} med 22 % respektive 20 %, medan C_{\max} förblev oförändrat. C_{\min} för etinylestradiol ökade med 32 %, medan AUC och C_{\min} för noretisteron ökade med 18 % respektive 45 %. Till kvinnor i fertil ålder rekommenderas andra metoder för graviditetsprevention än p-piller. När ritonavir ges samtidigt kan inte effekten på koncentrationen av hormonella antikonceptionsmedel förutses, därför rekommenderas också alternativa metoder för antikonception.

Tricykliska antidepressiva: noggrann monitorering av effekt och biverkningar av tricykliska antidepressiva rekommenderas när de (t ex desipramin och nortriptylin) ges tillsammans med Agenerase (se avsnitt 4.4).

Paroxetin: paroxetins plasmakoncentrationer kan minskas signifikant när det ges tillsammans med amprenavir och ritonavir. Mekanismen för denna interaktion är okänd. Baserat på en tidigare jämförelse påverkades inte amprenavirs farmakokinetiska parametrar av paroxetin. Om paroxetin ska administreras samtidigt med Agenerase och ritonavir rekommenderas därför en dositering av paroxetin, baserad på en klinisk bedömning av det antidepressiva svaret. Dessutom bör patienter med stabil paroxetindos som påbörjar behandling med Agenerase och ritonavir kontrolleras avseende antidepressivt svar.

Andra substanser: amprenavir kan öka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Detta gäller exempelvis klozapin, cimetidin, dapson och loratadin.

Vissa substanser (t ex lidokain (systemiskt administrerat) och halofantrin) kan orsaka allvarliga biverkningar om de ges tillsammans med Agenerase. Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Det finns inte tillräckligt med data från användning av amprenavir under graviditet. Studier på djur har visat på reproduktivitetstoxicitet (se avsnitt 5.3) Den potentiella risken för människa är inte känd.

Behandling med detta läkemedel under graviditet bör endast ske efter noggrant övervägande av den möjliga nyttan jämfört med de möjliga riskerna för fostret.

Amning: amprenavir-relaterad substans återfanns i mjölk hos lakterande råttor men det är inte känt om amprenavir utsöndras i human bröstmjölk. En reproduktionsstudie på dräktiga råttor som erhöll läkemedlet från tiden för uterusimplantation fram till och med laktationsperioden, visade en långsammare ökning av kroppsvikten hos avkomman under digivningsperioden. I denna studie var den systemiska exponeringen hos moderdjuren i samma nivå som den man ser hos människa vid rekommenderad dosering. Den efterföljande utvecklingen hos avkomman, inkluderande dess fertilitet och reproduktionsförmåga, visade inte någon påverkan till följd av moderjurens intag av amprenavir. Därför rekommenderas att mödrar som erhåller Agenerase avstår från att amma. Dessutom rekommenderas att hivinfekterade kvinnor inte ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts rörande förmågan att köra bil eller sköta maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Säkerheten vid behandling med Agenerase har studerats i kontrollerade kliniska studier på vuxna och barn från 4 års ålder. I dessa studier har läkemedlet kombinerats med andra antiretrovirala substanser. Biverkningar som anses relaterade till användningen av amprenavir är symtom från magtarmkanalen, hudutslag och oral/perioral parestesi. Flertalet oönskade effekter som uppträtt under behandling med Agenerase har varit av lindrig till måttlig svårighetsgrad, uppträtt tidigt under behandlingen och sällan lett till att behandlingen behövts avbrytas. För många av dessa oönskade händelser är det svårt att

avgöra om de är relaterade till Agenerase, till något annat läkemedel som används samtidigt för hivinfektionen eller till hivsjukdomen i sig.

Den biverkningsprofil som ses hos barn är likartad den man ser hos vuxna.

Biverkningar är listade nedan enligt MedDRA-databasens klassificering av organsystem och efter frekvens. Följande frekvensintervall används:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100 och <1/10
Mindre vanliga	≥1/1000 och <1/100
Sällsynta	≥1/10 000 och <1/1000

Frekvensintervallen för nedanstående biverkningar har baserats på data från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännande.

De flesta av biverkningarna nedan kommer från två kliniska prövningar (PROAB3001, PROAB3006) med PI-naiva patienter som fick Agenerase 1200 mg två gånger dagligen. Biverkningar (grad 2-4) som av prövarna rapporterades ha samband med prövningsläkemedlet och som inträffade hos >1% av patienterna är medtagna liksom onormala laboratorievärden (grad 3-4) som uppkommit under behandlingen. Notera att bakgrundsvärden i jämförelsegrupperna inte tagits med i beräkningen.

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga:	Hyperkolesterolemi
Vanliga:	Förhöjda triglycerider, förhöjt amylas, onormal fettfördelning
Mindre vanliga:	Hyperglykemi

Förhöjda triglycerider, förhöjt amylas och hyperglykemi (grad 3-4) rapporterades huvudsakligen hos patienter med onormala ingångsvärden.

Förhöjningen av kolesterol var av grad 3-4.

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hivpatienter, inkluderande minskning av perifert och faciealt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering ("buffalo hump").

Symtom på onormal omfördelning av kroppsfett var ovanligt med amprenavir i PROAB3001. Bara ett fall ("buffalo hump") rapporterades bland 113 (<1%) antiretroviralt naiva personer som behandlades med amprenavir i kombination med lamivudin/zidovudin under i medeltal 36 veckor. I studien PROAB3006 rapporterades sju fall (3%) bland 245 NRTI-erfarna personer som behandlades med amprenavir och 27 (11%) av 241 personer som behandlades med indinavir, i kombination med olika NRTIs under i medeltal 56 veckor ($p<0,001$).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metabola störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

Psykiska störningar

Vanliga:	Förändrat stämningsläge, depressiva besvär
----------	--

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Oral/perioral parestesi, tremor, sömnstörningar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Diarré, illamående, flatulens, kräkningar
Vanliga: Buksmärtor, bukbesvär, dyspeptiska besvär, lös avföring

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda transaminaser
Mindre vanliga: Hyperbilirubinemi

Förhöjda transaminaser och hyperbilirubinemi (grad 3-4) rapporterades framför allt hos patienter med onormala ingångsvärden. Nästan alla personer med onormala leverfunktionsvärden var samtidigt infekterade med hepatit B eller C virus.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Utslag
Mindre vanliga: Angioödem
Sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Hudtslagen var oftast milda till måttliga, erytematösa eller makulopapulösa hudruptioner, med eller utan klåda. Vanligtvis uppträdde de under den andra behandlingsveckan och läkte spontant inom två veckor under fortsatt behandling med amprenavir. En högre frekvens av hudutslag rapporterades hos patienter som behandlades med amprenavir i kombination med efavirenz. Allvarliga eller livshotande hudreaktioner har också inträffat hos patienter som behandlats amprenavir (se avsnitt 4.4).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Förhöjda värden av CK, myalgi, myosit och sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats under behandling med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Hos PI-erfarna patienter som fick Agenerase kapslar 600 mg två gånger dagligen och låga doser ritonavir, 100 mg två gånger dagligen, var arten och frekvensen av biverkningar (grad 2-4) och avvikelser i laboratorievärden (grad 3/4) samma som de som observerats med enbart Agenerase, med undantag av förhöjda värden av triglycerider och förhöjda CPK-nivåer vilket var mycket vanligt hos patienter som fick Agenerase och låga doser ritonavir.

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data rörande överdosering med Agenerase. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symtomatisk terapi ges vid behov. Eftersom amprenavir har en hög proteinbindning, är det osannolikt att man kan reducera plasmahalterna genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp; proteashämmare, ATC kod: J05A E05

Verkningsmekanism

Amprenavir är en kompetitiv hämmare av HIV-1-proteas. Amprenavir binds till den aktiva strukturen (active site) i HIV-1-proteas och förhindrar bildning av virala gag och gag-pol polyproteinprekursorer. Detta resulterar i bildande av omogna, icke-smittsamma viruspartiklar. Den antivirala aktiviteten *in vitro* beror på spårnivåer av amprenavir.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirala aktiviteten av amprenavir *in vitro* utvärderades mot HIV-1 IIIB hos både akut och kroniskt infekterade cellinjer av lymfoblaster (MT-4, CEM-CCRF, H9) och perifera blodlymfocyter. Koncentrationen av amprenavir för 50 %-ig hämning (IC_{50}) varierade från 0,012 till 0,08 μM hos akut infekterade celler och var 0,41 μM hos kroniskt infekterade celler (1 μM = 0,50 mikrogram/ml). Förhållandet mellan *in vitro* anti-HIV-1-aktivitet för amprenavir och hämning av HIV-1-replikation hos människa har inte fastställts.

Resistens

In vitro

HIV-1-isolat med minskad känslighet för amprenavir har selekterats under ”*in vitro* serial passage experiments”. Minskad känslighet för amprenavir har associerats med virus som utvecklat I50V- eller I84V- eller V32I+I47V- eller I54M-mutationer.

In vivo

a) ART-naiva eller PI-naiva patienter

(Observera att Agenerase inte är godkänt för behandling av ART-naiva eller PI-naiva patienter)

Olika behandlingsregimer har utvärderats i utvecklingsprogrammen för amprenavir/fosamprenavir med och utan samtidig administrering av ritonavir. Analys av prover från patienter med virologisk svikt från dessa behandlingsregimer definierade fyra huvudsakliga resistensvägar: V32I+I47V, I50V, I54L/M och I84V. Ytterligare observerade mutationer som kan bidra till resistens är: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V och I93L.

När ART-naiva patienter behandlades med de nuvarande godkända doseringarna av fosamprenavir/ritonavir observerades de beskrivna mutationerna mindre ofta, såsom är fallet för andra ritonavir-boostade PI-regimer. Av de 434 ART-naiva patienter som behandlades med fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen i studien ESS100732 utvecklade 16 patienter virologisk svikt vid vecka 48, 14 isolat blev genotypade. Tre av de 14 isolaten hade proteasresistensmutationer. En resistensmutation observerades i vart och ett av de 3 isolaten: K20K/R, I54I/L respektive I93I/L.

Genotypanalys av isolaten från 13 av 14 pediatrika patienter med virologisk svikt bland de 59 PI-naiva patienterna som inkluderats, visade resistensmönster liknande dem som sågs hos vuxna.

b) PI-erfarna patienter

Amprenavir

I studierna med tidigare PI-behandlade patienter, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen, i delstudierna A och B med 80 respektive 37 patienter), utvecklades följande mutationer hos patienter med virologisk svikt: 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 och I93L/M.

Fosamprenavir

I studierna med tidigare PI-behandlade patienter, APV30003 och uppföljningsstudie APV3005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen: n=107), utvecklades följande mutationer hos patienter som utvecklat virologisk svikt under de 96 veckorna: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, och L90M.

I pediatrika studierna APV20003 och APV29005 behandlades 67 PI-erfarna patienter med fosamprenavir/ritonavir och av de 22 genotypade isolaten som uppvisat virologisk svikt fann man nio patienter med proteasmutationer som uppkommit av behandlingen. Mutationsprofilerna var liknande dem som beskrivs för PI-erfarna vuxna som behandlats med fosamprenavir/ritonavir.

Analys baserad på genotypisk resistenstestning

System för tolkning av genotyp kan användas för att uppskatta aktiviteten av amprenavir / ritonavir eller fosamprenavir / ritonavir hos individer med PI-resistenta isolat. Den nuvarande (juli 2006) ANRS AC-11 algoritmen för fosamprenavir / ritonavir definierar resistans som närvaro av mutationerna V32I+I47A/V, eller I50V, eller minst fyra mutationer bland följande: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V och L90M och är associerad med ökad fenotypisk resistens mot fosamprenavir med ritonavir liksom reducerad sannolikhet för virologiskt svar (resistens). För att kunna dra slutsatser beträffande relevansen av specifika mutationer eller mutationsmönster krävs ytterligare data. Rekommendationen är att alltid konsultera aktuella tolkningssystem för utvärdering av resultat från resistenstester.

Analys baserad på fenotypisk resistenstestning

Kliniskt validerade system för tolkning av fenotyp kan användas tillsammans med genotypdata för att uppskatta aktiviteten av amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistenta isolat. Diagnostikföretag för resistenstestning har utvecklat kliniska fenotypiska gränsvärden för FPV/RTV som kan användas för att tolka resultat av resistenstester.

Korsresistens

HIV-1-isolat med minskad känslighet för amprenavir har selekterats under ”*in vitro* serial passage experiments”. Reducerad känslighet för amprenavir var associerat med virus som hade utvecklat mutationerna I50V eller I84V eller V32I+I47V eller I54M. Vart och ett av dessa fyra genetiska mönster, associerade med minskad känslighet för amprenavir, leder till viss korsresistens mot ritonavir. Känslighet för indinavir, nelfinavir och saquinavir kvarstår dock i allmänhet. Det finns för närvarande data på korsresistens mellan amprenavir och andra proteashämmare för alla de 4 resistensmönstren för fosamprenavir, endera ensamma eller i kombination med andra mutationer. Baserat på data från 25 antiviralt naiva patienter som inte svarade på behandling som innehöll fosamprenavir (en av dem visade vid baseline resistens mot lopinavir och saquinavir och en annan mot tipranavir) framkallar resistensmönstren som är associerade med amprenavir en begränsad korsresistens mot atazanavir/ritonavir (tre av 25 isolat), darunavir/ritonavir (fyra av 25 isolat), indinavir/ritonavir (en av 25 isolat), lopinavir/ritonavir (tre av 24 isolat), saquinavir (tre av 24 isolat) och tipranavir/ritonavir (fyra av 24 isolat). Omvänt bibehåller amprenavir aktivitet mot några isolat med resistens mot andra PIs, och denna bibehållna aktivitet torde bero på antal och typ av proteasresistensmutationerna som finns i isolaten.

Antalet nyckelmutationer som medför resistens mot proteashämmare ökar markant ju längre tid en sviktande PI-innehållande behandlingsregim fortgår. Ett tidigt avbrytande av en sviktande behandling

rekommenderas för att begränsa antalet mutationer. Dessa kan vara förödande för nästkommande behandling.

Det är osannolikt med korsresistens mellan amprenavir och hämmare av omvänt transkriptas (RT) uppträder, eftersom målenzymerna är olika.

Agenerase rekommenderas inte som monoterapi, eftersom snabb resistensutveckling då förväntas.

Klinisk erfarenhet:

PI-erfarna vuxna, boostrad Agenerase kapslar

Agenerase har visats vara effektivt i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen baserat på studie PRO30017, en randomiserad öppen studie, i vilken PI-erfarna vuxna med behandlingssvikt (virustal ≥ 1000 kopior/ml) antingen fick Agenerase (600 mg två gånger dagligen) i kombination med ritonavir (100 mg två gånger dagligen) och nukleosidanaloger (NRTI) eller en standardbehandling ”standard of care” (SOC) PI, huvudsakligen boostrad med lågdos RTV.

Etthundrasextiotre (163) patienter med virus känsliga för Agenerase, behandlade med åtminstone en annan PI och åtminstone en NRTI inkluderades i PRO30017 substudie A. Den primära analysen utvärderade likvärdigheten av APV/r mot SOC PI-gruppen med hänsyn till den genomsnittliga tidsrelaterade förändringen från utgångsvärdet (AAUCMB) av virustal i plasma (HIV-1 RNA) i vecka 16 med en likvärdighetsmarginal på 0,4 \log_{10} kopior/ml.

Resultat vecka 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Behandlingskillnad
<i>Karakteristika vid studiestart</i>			
Median HIV-1 RNA (\log_{10} kopior/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Median CD4 (celler/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Tidigare antal PI [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Antal primära PI mutationer, medelvärde ¹	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Tidigare antal NRTI [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Resultat^a</i>			
Plasma HIV-1 RNA AAUCMB (\log_{10} kopior/ml) medelvärde	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c

Plasma HIV-1 RNA under 400 kopior/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c
--	----	----	----------------------------

^a Intent To Treat (Exponerade) Population: Observerad analys

^b Medelvärde stratifierad skillnad

^c 95% konfidensintervall

¹ Primära mutationer definierades enligt IAS USA vid tidpunkten för originalanalysen 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Barn som tidigare genomgått omfattande behandling, ej boostrad Agenerase

Ej boostrad Agenerase har visats vara effektivt baserat på två kliniska studier som omfattade 288 hivinfekterade barn mellan 2-18 år, varav 152 var PI-erfarna. I studierna utvärderades Agenerase oral lösning och kapslar i doserna 15 mg/kg tre gånger dagligen, 20 mg/kg tre gånger dagligen, 20 mg/kg två gånger dagligen och 22,5 mg/kg två gånger dagligen, majoriteten fick dock 20 mg/kg två gånger dagligen. De som var minst 13 år och vägde minst 50 kg fick 1200 mg Agenerase två gånger dagligen. Låg dos ritonavir gavs inte samtidigt och majoriteten av de PI-erfarna individerna hade tidigare behandlats med åtminstone en (78%) eller två (42%) av de NRTIs som gavs tillsammans med Agenerase. Vecka 48 hade ca 25% av patienterna HIV-1 RNA < 10 000 kopior/ml i plasma och 9% < 400 kopior/ml med en medianändring från baslinjevärdet av CD4+-celler på 26 celler/mm³ (n=74).

Baserat på dessa data skall den förväntade fördelen av ej boostrad Agenerase noggrant övervägas när behandlingen av PI-erfarna barn skall optimeras.

Effektdata av boostrad Agenerase hos barn saknas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: amprenavir absorberas snabbt och väl efter peroral administrering. På grund av att det saknas en godtagbar intravenös beredning för användning hos människa är den exakta biotillgängligheten inte känd. Cirka 90 % av en oralt given dos radioaktivt märkt amprenavir kunde återfinnas i urinen eller avföringen primärt som amprenavirmetaboliter. Efter peroral administrering är den genomsnittliga tiden till maximal serumkoncentration (t_{max}) av amprenavir 1-2 timmar för kapslarna och cirka 0,5-1 timme för den orala lösningen. En andra toppkoncentration i serum kan ses efter 10-12 timmar och kan vara tecken på antingen fördröjd absorption eller recirkulation i det enterohepatiska kretsloppet.

Vid terapeutiska doser (1200 mg två gånger dagligen) är den genomsnittliga maximala koncentrationen vid "steady-state" ($C_{max,ss}$) för amprenavir givet i kapslar 5,36 mikrog/ml (0,92-9,81) och minimum "steady-state" koncentration $C_{min,ss}$ är 0,28 mikrog/ml (0,12-0,51). Det genomsnittliga AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 18,46 mikrog × tim/ml (3,02-32,95). Kapslarna med 50 mg respektive 150 mg amprenavir har visats vara bioekvivalenta vid samma totaldos. Biotillgängligheten för den orala lösningen är lägre än för kapslarna med AUC och C_{max} ca 14 % respektive 19 % lägre (se avsnitt 4.2).

AUC och C_{min} för amprenavir ökade med 64% respektive 508% och C_{max} minskade med 30% när ritonavir (100 mg två gånger dagligen) gavs tillsammans med amprenavir (600 mg två gånger dagligen) jämfört med värden som uppnåtts efter dosering två gånger dagligen med 1200 mg amprenavir.

Administrering av amprenavir tillsammans med föda resulterade visserligen i en reduktion av AUC på 25 % men hade ingen effekt på serumkoncentrationen av amprenavir 12 timmar efter dosintaget (C_{12}). Fastän födan påverkar såväl graden som hastigheten av absorptionen, påverkades inte dalkoncentrationen ($C_{min,ss}$) vid "steady-state".

Distribution: den skenbara distributionsvolymen är ca 430 l (6 l/kg vid en antagen kroppsvikt av 70 kg) vilket antyder en stor distributionsvolym med fri penetration av amprenavir in i vävnader utanför

den systemiska cirkulationen. Koncentrationen amprenavir i cerebrospinalvätska är mindre än 1 % av koncentrationen i plasma.

Från *in vitro*-studier har man beräknat proteinbindningsgraden för amprenavir till ca 90 %. Amprenavir är huvudsakligen bundet till 'alfa₁ acid glycoprotein' (AAG) men också till albumin. Minskande koncentrationer av AAG har påvisats under antiretroviral behandling. Därvid minskar den totala koncentrationen av aktivt läkemedel i plasma. Sannolikt förändras dock inte mängden obundet amprenavir, vilket är den aktiva delen. Emedan de absoluta koncentrationerna av fritt aktivt läkemedel förblir konstanta fluktuerar under ett doseringsintervall vid "steady-state" andelen fritt aktivt läkemedel direkt med de totala koncentrationerna av aktivt läkemedel från $C_{max,ss}$ till $C_{min,ss}$. Detta resulterar i en fluktuerande skenbar distributionsvolym för "totalt aktivt läkemedel" men distributionsvolymen för fritt aktivt läkemedel varierar inte.

Kliniskt betydelsefulla interaktioner till följd av bortträngning från bindningsställen med läkemedel som huvudsakligen binds till AAG, observeras i regel inte. Interaktioner mellan amprenavir och andra läkemedel på grund av bortträngning från proteinbindningsställen är därför ytterst osannolika.

Metabolism: amprenavir metaboliseras huvudsakligen av levern med mindre än 3 % utsöndrat oförändrat i urinen. Den huvudsakliga metabolismvägen är via cytokrom P450 CYP3A4 enzymet. Amprenavir är substrat till och hämmar CYP3A4. Därför måste medicinska produkter som inducerar, hämmar eller utgör substrat till CYP3A4 användas med försiktighet när de tas samtidigt med Agenerase (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Elimination: halveringstiden i plasma för amprenavir varierar mellan 7,1 och 10,6 timmar. Halveringstiden i plasma för amprenavir ökar när Agenerase kapslar ges tillsammans med ritonavir. Vid upprepad peroral dosering (1200 mg två gånger dagligen) sker ingen nämnvärd ackumulering av aktivt läkemedel. Den huvudsakliga vägen för elimination av amprenavir är via levermetabolism med mindre än 3 % utsöndrat oförändrat i urinen. Ca 14 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen som metaboliter och oförändrat amprenavir och ca 75 % i feces.

Speciella patientgrupper:

Barn: hos barn (4 år och äldre) har liknande farmakokinetiska data för amprenavir noterats som hos vuxna. Doserna Agenerase 20 mg/kg två gånger dagligen och 15 mg/kg tre gånger dagligen gav upphov till liknande plasmakoncentrationer som dem som erhålls hos vuxna med doseringen 1200 mg två gånger dagligen. Den orala lösningen av amprenavir har 14 % lägre biotillgänglighet än kapslarna. Agenerase kapslar och Agenerase oral lösning är därför inte direkt utbytbara på milligram till milligrambasis.

Äldre: amprenavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion: patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats särskilt. Mindre än 3 % av given dos amprenavir utsöndras oförändrad i urinen. Effekten av nedsatt njurfunktion på amprenavirs elimination bör därför vara minimal varför någon initial dosjustering inte bedöms nödvändig. Njurclearance för ritonavir är också försumbar, effekten av nedsatt njurfunktion bör därför vara minimal på amprenavirs och ritonavirs elimination.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen är amprenavirs farmakokinetik signifikant förändrad. AUC ökade nästan trefaldigt hos patienter med måttlig nedsättning och fyrfaldigt hos patienter med kraftig nedsättning av leverfunktionen. Clearance minskade också på ett sätt som motsvarade ökningen av AUC. Hos dessa patienter bör dosen därför reduceras (se avsnitt 4.2). Denna dosering ger plasmanivåer av amprenavir jämförbara med de som uppnås hos friska personer som får en dos av 1200 mg två gånger dagligen utan samtidigt intag av ritonavir.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I långtidsstudier av karcinogenicitet med amprenavir förekom benigna hepatocellulära adenom vid hög dosering, (500 mg/kg/dag till möss respektive 750 mg/kg/dag till råttor av hankön). Exponeringen vid dessa dosnivåer motsvarar 2 x (möss) eller 3,8 x (råtta) den kliniska exponeringen vid behandling med enbart 1200 mg amprenavir 2 gånger/dag. Förändrade hepatocellulära foci sågs hos möss av hankön vid doser om 275 och 500 mg/kg/dag (åtminstone 2 gånger högre än den kliniska exponeringen).

En högre incidens av hepatocellulära karcinom sågs hos mushannar i alla grupper som behandlades med amprenavir. Denna ökning var emellertid inte statistiskt signifikant med lämpliga test och ansågs inte vara relaterad till administreringen av amprenavir. Den bakomliggande mekanismen av de hepatocellulära adenom och karcinom som sågs i dessa studier har inte klarlagts och betydelsen av de observerade effekterna för människa är inte känd. Det finns emellertid vissa belägg från exponeringsdata på människa, både från kliniska prövningar och från användning efter godkännande, som tyder på att dessa fynd är av klinisk signifikans.

Amprenavir var inte mutagent eller gentoxiskt i olika *in vitro* eller *in vivo* gentoxicitetstester, inkluderande "bacterial reverse mutation" (Ames test), muslymfomtest, mikrokärntest på råtta och ett test på kromosomaberration utfört på humana lymfocyter.

I toxikologiska studier utförda på vuxna djur var de kliniskt betydelsefulla fynden huvudsakligen begränsade till störningar av lever- och magtarmfunktionen. Levertoxiciteten bestod av ökning av leverenzymerna, ökad levervikt samt mikroskopiska fynd inkluderande hepatocytnekros. Denna levertoxicitet kan man upptäcka vid kliniskt bruk genom att regelbundet mäta ASAT, ALAT och alkaliska fosfataser. Levertoxicitet av betydelse har dock inte observerats hos patienter som behandlats med Agenerase i kliniska studier vare sig under eller efter avslutad behandling. Amprenavir påverkade inte fertiliteten.

Ingen lokal toxicitet eller sensibiliserande potential kunde påvisas i djurstudier, förutom viss lokal irritation vid administrering i ögat på kanin.

Toxicitetsstudier på unga djur behandlade från fyra dagars ålder visade en hög mortalitet hos både djuren i kontrollgruppen och hos dem som erhöll amprenavir. Dessa resultat antyder att unga djur saknar fullt utvecklade metabolismvägar som gör det möjligt för dem att utsöndra amprenavir eller andra kritiska komponenter i beredningen (t.ex. propylenglykol, PEG 400). Risken för anafylaktiska reaktioner till följd av PEG 400 kan heller inte uteslutas. Effekt och säkerhet av amprenavir hos barn yngre än 4 år har ännu inte visats i kliniska studier.

Inga större effekter noterades på den embryo-fetala utvecklingen när läkemedlet administrerades till dräktiga möss, kaniner och råttor. Vid systemiska plasmaexponeringar betydligt under (kanin) eller obetydligt över (råtta) dem som kan förväntas hos människa vid terapeutiska doser, sågs dock ett antal mindre förändringar såsom tymusförlängning och mindre skelettförändringar vilka tyder på en fördröjning av utvecklingen. En dosberoende ökning av placentavikten upptäcktes hos kanin och råtta vilket kan peka på effekter på placentafunktionen. Fertila kvinnor som tar Agenerase rekommenderas därför att tillämpa effektiva metoder för graviditetsprevention (t.ex. barriärmetoder).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselskalet: gelatin, glycerol, d-sorbitol (E420) och "sorbitanlösning", titandioxid, röd färg för kapseltryck

Kapselinnehåll: d-alfa tokoferyl polyetylen glykol 1000 succinat (TPGS), makrogol 400 (PEG 400), propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C

Förpackningen förvaras väl tillsluten

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit plastburk (HDPE) innehållande 480 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER I GEMENSKAPSREGISTRET ÖVER LÄKEMEDEL

EU/1/00/148/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 oktober 2000

Datum för förnyat godkännande: 17 november 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida

<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Agenerase 150 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 150 mg amprenavir.

Hjälpämnen:
d-sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuka kapslar
Avlånga, ogenomskinliga, krämfärgade och märkta med 'GX CC2'

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Agenerase är i kombination med andra antiretrovirala läkemedel indicerat för behandling av HIV-1-infekterade vuxna och barn från fyra års ålder, med tidigare terapierfarenhet av proteashämmare (PI). Ageneras kapslar skall normalt tas tillsammans med låga doser ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare av amprenavir (se avsnitt 4.2 och 4.5). Valet av amprenavir bör baseras på resultatet från en viral resistenstestning och på patientens tidigare erhållna behandlingar (se avsnitt 5.1). Fördelen med Agenerase förstärkt med ritonavir har inte visats på PI-naiva patienter (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner. Det är viktigt att varje patient är medveten om betydelsen av att i alla avseenden hålla sig till den rekommenderade doseringen.

Agenerase administreras peroralt och kan tas oberoende av föda.

Agenerase finns också som en oral lösning för barn eller vuxna som inte kan svälja kapslar. Den orala lösningen av amprenavir har 14 % lägre biotillgänglighet än kapslarna; därför är Agenerase kapslar och Agenerase oral lösning inte direkt utbytbara på milligram till milligram basis (se avsnitt 5.2).

Vuxna och ungdomar från 12 år (vikt över 50 kg): den rekommenderade dosen Agenerase kapslar är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Om Agenerase kapslar används utan den förstärkande effekten av ritonavir skall högre doser av Agenerase (1200 mg två gånger dagligen) användas.

Barn (4 till 12 år) och personer med en vikt under 50 kg: den rekommenderade dosen Agenerase kapslar är 20 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala medel. Den totala dygnsdosen amprenavir får inte överstiga 2400 mg.

Hos barn har farmakokinetik, effekt och säkerhet av Agenerase och låga doser ritonavir eller andra proteashämmare ännu inte utvärderats. Därför bör sådana kombinationer undvikas i denna åldersgrupp.

Barn yngre än 4 år: Agenerase rekommenderas inte till barn under 4 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

Äldre: amprenavirs farmakokinetik, effektivitet och säkerhet har inte studerats hos patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion: någon dosjustering anses inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion: amprenavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Agenerase bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion. Klinisk effektivitet och säkerhet har inte fastställts för denna patientgrupp. För personer med nedsatt leverfunktion finns farmakokinetiska data tillgängliga för användning av Ageneras kapslar utan den förstärkande effekten av ritonavir. Baserat på farmakokinetiska data bör dosen Agenerase reduceras till 450 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och till 300 mg två gånger dagligen hos vuxna patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Till barn med nedsatt leverfunktion kan inte någon dosrekommendation ges (se avsnitt 5.2).

Användning av amprenavir i kombination med ritonavir har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Dosrekommendationer kan inte ges med avseende på denna kombination. Samtidig administrering skall ske med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen.

Agenerase får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som dessutom är substrat för cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering med sådant läkemedel kan ge upphov till kompetitiv hämning av dessa medels metabolism och leda till risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar såsom hjärtarytmier (t ex amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid), andningsdepression och/eller förlängd sedation (t. ex. peroralt triazolam och peroralt midazolam (för försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5) eller perifer vasospasm eller ischemi samt ischemi i andra vävnader inklusive cerebral eller myokardiell ischemi (t.ex. ergotderivat).

Agenerase i kombination med ritonavir är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Kombination av rifampicin och Agenerase tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Agenerase med ritonavir får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som i hög grad är beroende av CYP2D6-metabolism, t ex flekainid och propafenon (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) får inte användas under behandling med amprenavir på grund av risken för sänkta plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av amprenavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna bör informeras om att varken Agenerase eller någon annan idag tillgänglig antiretroviral behandling botar HIV och att opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hivinfektionen kan uppträda trots behandlingen. Idag tillgängliga antiretrovirala behandlingar, inklusive Agenerase,

har inte visats kunna eliminera risken för överföring av HIV genom sexuella kontakter eller via blodsmitta. Lämpliga försiktighetsåtgärder skall även fortsättningsvis vidtagas.

Baserat på aktuella farmakodynamiska data bör amprenavir användas i kombination med åtminstone två andra antiretrovirala medel. När amprenavir ges som monoterapi uppkommer snabbt resistent virus (se avsnitt 5.1).

Agenerase kapslar skall normalt ges i kombination med låga doser av ritonavir och i kombination med andra antiretrovirala medel (se avsnitt 4.2).

Leversjukdom: Säkerhet och effekt av amprenavir har inte fastställts hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Användning av Ageneras kapslar i kombination med ritonavir är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och skall kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, skall uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Läkemedelsinteraktioner

HMG-CoA reduktasinhibitorerna lovastatin och simvastatin är i hög grad beroende av CYP3A4 för sin metabolism, därför rekommenderas inte samtidig användning av Agenerase och simvastatin eller lovastatin på grund av en ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Försiktighet måste också iaktas om Ageneras används samtidigt som atorvastatin, som metaboliseras i något mindre grad av CYP3A4. I detta fall bör en reducerad dos av atorvastatin övervägas. Om behandling med en HMG-CoA reduktasinhibitor är indikerad rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Agenerase tillsammans med ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5).

För vissa medicinska produkter som kan ge upphov till allvarliga eller livshotande oönskade effekter såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, tricykliska antidepressiva, och warfarin (effektmonitorering rekommenderas) finns metoder för att följa koncentrationen i blodet. Om detta görs bör risken för säkerhetsproblem vid en samtidig användning kunna minimeras.

Samtidig användning av Agenerase och halofantrin eller lidokain (systemiskt) rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) skall användas med försiktighet. Effekten av Agenerase kan reduceras p.g.a. sänkt plasmakoncentration av amprenavir hos patienter som tar dessa läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Monitorering av koncentrationen av immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin, takrolimus, rapamycin) rekommenderas när Agenerase administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Försiktighet skall iaktas när Agenerase används samtidigt som PDE5-inhibitorer (t ex sildenafil och vardenafil) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas när Agenerase används tillsammans med delavirdin (se avsnitt 4.5).

En minskning av rifabutindosen med minst 50 % rekommenderas vid samtidig administrering med Agenerase. När även ritonavir ges samtidigt kan ytterligare dosminskning bli nödvändig (se avsnitt 4.5).

Effekten av hormonell antikonception kan modifieras till följd av metabolisk interaktion med amprenavir, men det finns ännu otillräckligt med data för att kunna förutsäga på vilket sätt. Därför rekommenderas fertila kvinnor att använda någon annan metod för antikonception (se avsnitt 4.5).

Samtidig tillförsel av amprenavir och metadon ger sänkta metadonkoncentrationer. Patienten skall därför följas upp med avseende på opiatabstinenssymtom vid samtidig behandling med amprenavir och metadon, i synnerhet om ritonavir i lågdos också ges. För närvarande kan inga rekommendationer ges vad gäller dosjustering av amprenavir vid samtidig behandling med metadon.

Agenerase innehåller vitamin E (109 IE / 150 mg kapsel) varför ytterligare vitamin E tillägg inte rekommenderas.

Agenerade kapslar innehåller också sorbitol (E420). Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

På grund av den potentiella risken för toxicitet orsakad av det höga innehållet av propylenglykol i Agenerase oral lösning, är denna beredningsform kontraindicerad till barn yngre än 4 år. Till övriga patienter bör lösningen användas med försiktighet. För ytterligare information hänvisas till produktresumén för Agenerase oral lösning.

Utslag/hudreaktioner

Flertalet patienter med lätta till måttliga utslag kan fortsätta att ta Agenerase. Lämpliga antihistaminer (t.ex. cetirizin) kan minska klåda och påskynda läkningen av utslaget. Agenerase bör utsättas permanent om utslaget är förenat med systemiska eller allergiska symtom eller involverar slemhinnorna (se avsnitt 4.8).

Hyperglykemi

Debuterande diabetes mellitus, hyperglykemi eller exacerbationer av befintlig diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som erhåller antiretroviral terapi inkluderande PIS. Hos vissa av dessa patienter var hyperglykemin uttalad och i några fall också förenad med ketoacidosis. Många av patienterna hade andra sjukdomar varav några krävde behandling med läkemedel som har sammankopplats med utveckling av diabetes mellitus eller hyperglykemi. Kontroll av blodglukos bör göras innan behandlingen med Agenerase påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen.

Lipodystrofi

Antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hivpatienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och proteashämmare samt lipoatrofi och nukleosidanaloger (NRTI). En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett.

Lipidstegringar

Behandling med amprenavir har resulterat i stegringar av triglycerid- och kolesterolkoncentrationer. Kontroll av triglycerider och kolesterol bör göras innan behandlingen med Agenerase påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen, se avsnitt 4.8.

Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt .

Hemofilipatienter

Hos patienter med hemofili A eller B som behandlats med proteashämmare har tecken på ökad blödningstendens såsom spontana hematom i huden och hemartros rapporterats. Hos vissa patienter gavs ytterligare doser av faktor VIII. I mer än hälften av fallen kunde behandlingen med proteashämmare fortgå eller återinsättas om den hade avbrutits. Ett orsakssamband har misstänkts, men verkningsmekanismen har inte kunnat förklaras. Patienter med hemofili bör därför informeras om att det kan föreligga en ökad risk för blödning.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindexa), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har gjorts med amprenavir som den enda proteashämmaren. När amprenavir och ritonavir ges tillsammans kan profilen av den metabola läkemedelsinteraktionen för ritonavir vara predominant eftersom ritonavir är en mer potent CYP3A4 inhibitor. Ritonavir hämmar också CYP2D6 och inducerar CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 och glukuronosyltransferas. Därför måste hela produktinformationen för ritonavir läsas innan behandling med Agenerase och ritonavir inleds.

Amprenavir och ritonavir metaboliseras primärt i levern av CYP3A4. Därför kan medicinska produkter som antingen delar denna metabolismväg eller modifierar CYP3A4-aktiviteten förändra amprenavirs farmakokinetik. På motsvarande sätt kan amprenavir och ritonavir också förändra farmakokinetiken för andra medicinska produkter som delar denna metabolismväg.

Kombinationer som är kontraindicerade (se avsnitt 4.3)

CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster:

Agenerase får inte ges samtidigt som läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och innehåller aktiva substanser som är substrat till cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering kan leda till kompetitiv hämning av metabolismen av dessa aktiva substanser, så att plasmanivåerna ökar och allvarliga och/eller livshotande biverkningar kan uppstå, så som hjärtarytmi (t.ex. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimoqid, kinidin, terfenadin) eller perifer vasospasm eller ischemi (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin) (se avsnitt 4.3).

CYP2D6-substrat med smalt terapeutiskt fönster:

Agenerase med ritonavir får inte ges tillsammans med läkemedel som innehåller aktiva substanser som i hög grad är beroende av CYP2D6 metabolism och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande biverkningar. Bland dessa aktiva substanser finns flekainid och propafenon (se avsnitt 4.3).

Rifampicin

Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för amprenavir med 82 %, vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kompensera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir har en hög frekvens av leverpåverkan observerats. Kombinationen av rifampicin och Agenerase tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Preparat som innehåller extrakt från johannesört (*Hypericum perforatum*):

Samtidigt intag av örtpreparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan sänka serumnivåerna av amprenavir, på grund av induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer. Örtpreparat som innehåller johannesört ska därför inte användas samtidigt med Agenerase. För patienter som redan tar johannesört bör koncentrationerna av amprenavir i serum kontrolleras och om möjligt även virusnivåerna, och därefter bör intaget av johannesört avbrytas. Nivåerna av amprenavir kan stiga då intaget av johannesört avbryts. Den inducerande effekten kan bestå under minst 2 veckor efter avslutat intag av johannesört (se avsnitt 4.3).

- Andra kombinationer

Notera att följande interaktionsdata har erhållits hos vuxna.

Antiretrovirala läkemedel

- **Proteashämmare (PIs)**

Indinavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för indinavir minskade med 38 %, 27 % respektive 22 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir ökade med 33 %, 25 % respektive 18 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när indinavir administreras i kombination med amprenavir.

Saquinavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för saquinavir minskade med 19 % och 48 % respektive ökade med 21 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir minskade med 32 %, 14 % respektive 37 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när saquinavir administreras i kombination med amprenavir.

Nelfinavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för nelfinavir ökade med 15 %, 14 % respektive 12 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. C_{\max} för amprenavir minskade med 14 % medan AUC och C_{\min} ökade med 9 % respektive 189 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när nelfinavir administreras i kombination med amprenavir (se även efavirenz nedan).

Ritonavir: AUC och C_{\min} för amprenavir ökade med 64% respektive 508% och C_{\max} minskade med 30% när ritonavir (100 mg två gånger dagligen) gavs tillsammans med amprenavir kapslar (600 mg två gånger dagligen) jämfört med värden som uppnått efter dosering två gånger dagligen med 1200 mg amprenavir kapslar. I kliniska prövningar har amprenavir i dosen 600 mg två gånger dagligen i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen använts och säkerhet och effektivitet av denna dosering har fastställts.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): i en öppen, farmakokinetikstudie, på icke fastande personer, minskade AUC, C_{\max} och C_{\min} för lopinavir med 38%, 28% respektive 52% när amprenavir (750 mg två gånger dagligen) gavs i kombination med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir två gånger dagligen). I samma studie ökade AUC, C_{\max} och C_{\min} för amprenavir med 72%, 12% respektive 483% vid jämförelse med värden efter standarddosering med amprenavir (1200 mg två gånger dagligen).

C_{\min} -värdet för amprenavir i plasma som uppnåddes vid kombination av amprenavir (600 mg två gånger dagligen) med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir två gånger dagligen) är ungefär 40-50% lägre än när amprenavir (600 mg två gånger dagligen) ges i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Tillägg av ytterligare ritonavir till en amprenavir plus Kaletra behandling

ökar C_{\min} -värdena för lopinavir, men inte C_{\min} -värdena för amprenavir. Doseringsrekommendationer kan inte ges för samtidig behandling med amprenavir och Kaletra, men noggrann övervakning rekommenderas eftersom säkerhet och effekt av kombinationen inte är känd.

- ***Nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (NRTIs)***

Zidovudin: AUC och C_{\max} för zidovudin ökade med 31 % respektive 40 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. AUC och C_{\max} för amprenavir var oförändrade. Ingen dosjustering för något av preparaten är nödvändig när zidovudin ges i kombination med amprenavir.

Lamivudin: AUC och C_{\max} för lamivudin respektive amprenavir var oförändrade när de båda läkemedlen gavs tillsammans. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när lamivudin administreras i kombination med amprenavir.

Abacavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för abacavir var oförändrade när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir ökade med 29 %, 27 % respektive 47 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när abacavir administreras i kombination med amprenavir.

Didanosin: ingen farmakokinetikstudie har utförts där Agenerase har kombinerats med didanosin. På grund av att didanosin innehåller antacida rekommenderas dock att dosintagen för Agenerase och didanosin är åtskilda med minst 1 timme (se Antacida nedan).

- ***Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTIs)***

Efavirenz: efavirenz har visats minska C_{\max} , AUC och $C_{\min,ss}$ för amprenavir med ca 40 % hos vuxna. När amprenavir kombineras med ritonavir är effekten av efavirenz kompenserad av den farmakokinetiska boostereffekten av ritonavir. Därför behövs ingen dosjustering om efavirenz ges i kombination med amprenavir (600 mg 2 gånger dagligen) och ritonavir (100 mg 2 gånger dagligen). Vidare, om efavirenz ges i kombination med amprenavir och nelfinavir är ingen dosjustering nödvändig för något av preparaten.

Behandling med efavirenz i kombination med amprenavir och saquinavir rekommenderas inte eftersom detta leder till lägre serumkoncentrationer för båda proteashämmarna.

Ingen dosrekommendation kan ges till barn för kombinationer där amprenavir ges samtidigt med andra proteashämmare och efavirenz. Sådana kombinationer bör undvikas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nevirapin: Effekten av nevirapin på andra PIs och begränsad tillgång på data tyder på att nevirapin kan minska serumkoncentrationen av amprenavir.

Delavirdin: AUC, C_{\max} och C_{\min} för delavirdin sänktes med 61 %, 47 % respektive 88 % när det kombinerades med amprenavir. AUC, C_{\max} och C_{\min} för amprenavir ökade med 130 %, 40 % respektive 125 %.

Dosrekommendation för samtidig administrering av amprenavir och delavirdin kan inte ges. Om dessa läkemedel ges samtidigt skall försiktighet iakttas eftersom delavirdin kan bli mindre effektiv på grund av minskade och potentiellt subterapeutiska plasmakoncentrationer.

Ingen dosrekommendation kan ges för samtidig administrering av amprenavir och låga doser ritonavir tillsammans med delavirdin. Om dessa läkemedel används samtidigt skall försiktighet iakttas och noggrann klinisk och virologisk monitorering skall ske, eftersom det är svårt att förutse vilken effekt kombinationen av amprenavir och ritonavir har på delavirdin.

Antibiotika/antimykotika

Rifabutin: samtidig administrering av amprenavir och rifabutin resulterade i en ökning av AUC för rifabutin med 193 % och en ökning av biverkningar relaterade till rifabutin. Ökningen av plasmakoncentrationerna för rifabutin bedöms vara förorsakad av den hämning av rifabutins

metabolism via CYP3A4 som amprenavir åstadkommer. När det är kliniskt nödvändigt att ge rifabutin samtidigt med Agenerase rekommenderas en dosreduktion av rifabutin till minst hälften av den rekommenderade dosen. Det föreligger dock inga kliniska data till stöd för detta. När ritonavir ges samtidigt kan koncentrationen av rifabutin öka kraftigt.

Klaritromycin: AUC och C_{\min} för klaritromycin var oförändrade och C_{\max} minskade med 10 % när läkemedlet gavs samtidigt med amprenavir. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir ökade med 18 %, 39 % respektive 15 %. Ingen dosjustering behövs för något av preparaten när klaritromycin ges tillsammans med amprenavir. När ritonavir ges samtidigt kan koncentrationen av klaritromycin öka.

Erytromycin: ingen farmakokinetikstudie har utförts med Agenerase i kombination med erytromycin, men det bedöms att plasmanivåerna för båda läkemedlen kan öka om de ges samtidigt.

Ketokonazol/Itrakonazol: AUC och C_{\max} för ketokonazol ökade med 44 % respektive 19 % vid samtidig administrering med enbart amprenavir. AUC och C_{\max} för amprenavir ökade med 31 % respektive minskade med 16 %. Koncentrationerna av itraconazol förväntas öka på samma sätt som för ketokonazol. Dosjustering behövs inte för något av preparaten när ketokonazol eller itraconazol ges tillsammans med amprenavir. Samtidig administrering av fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg två gånger dagligen och ketokonazol 200 mg en gång dagligen ökade C_{\max} för ketokonazol med 25% och ökade AUC(0- τ) till nivåer 2,69 gånger de som observeras vid administrering av ketokonazol 200 mg en gång dagligen utan samtidig behandling med fosamprenavir med ritonavir. C_{\max} , AUC och C_{\min} för amprenavir var oförändrade. Vid samtidig användning av Agenerase med ritonavir rekommenderas inte höga doser (>200 mg/dag) av ketokonazol eller itraconazol.

Andra möjliga interaktioner

Andra läkemedel, som listas nedan, inkluderande exempel på substrat för hämmare och inducerare av CYP3A4, kan ge upphov till interaktioner när de ges tillsammans med Agenerase. Den kliniska betydelsen av dessa möjliga interaktioner har inte undersökts och är därför inte känd. När dessa läkemedel administreras tillsammans med Agenerase bör patienterna därför följas med avseende på toxiska reaktioner relaterade till dessa läkemedel.

Antacida: baserat på data för andra proteashämmare rekommenderas att intag av antacida inte sker samtidigt med Agenerase då dess absorption därmed skulle kunna försämrats. Det rekommenderas att antacida och Agenerase administreras med minst en timmes mellanrum.

Medel mot epilepsi: Samtidig användning av enzyminducerande medel mot epilepsi (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) och amprenavir kan leda till minskad plasmakoncentration av amprenavir. Dessa kombinationer skall användas med försiktighet och terapeutisk monitorering av serumkoncentrationen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Kalciumantagonister: amprenavir kan leda till ökade serumkoncentrationer av kalciumantagonister som amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin och verapamil vilket möjligen kan resultera i ökad effekt och ökad risk för biverkningar av dessa läkemedel.

Medel vid erektil dysfunktion: baserat på data för andra proteashämmare bör försiktighet iaktas när PDE5- inhibitorer (t ex sildenafil och vardenafil) förskrivs till patienter som behandlas med Agenerase. Samtidig administrering med Agenerase kan leda till väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer av PDE5- inhibitorer och därmed relaterade biverkningar inkluderande hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.4)..

Flutikasonpropionat (interaktion med ritonavir): I en klinisk studie där ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen administrerades samtidigt med 50 μ g intranasalt flutikasonpropionat (4 gånger dagligen) under sju dagar till friska försökspersoner, ökade plasmanivåerna för flutikasonpropionat signifikant, medan nivåerna på det egna kortisoleet sänktes med ungefär 86% (90% konfidensintervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikasonpropionat inhaleras. Systemeffekter av

kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Agenerase tillsammans med ritonavir och dessa glukokortikoider, såvida inte nytta överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt.

HMG-CoA reductasinhistorer: HMG-CoA reductasinhistorer såsom lovastatin och simvastatin som i hög grad är beroende av CYP3A4 för sin metabolism, förväntas ge markant högre plasmakoncentrationer när de ges tillsammans med Agenerase. Eftersom ökade koncentrationer av HMG-CoA reductasinhistorer kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys rekommenderas att dessa läkemedel inte ges i kombination med Agenerase. Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A4 för sin metabolism. Vid användning tillsammans med Agenerase skall lägsta möjliga dos atorvastatin ges. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4 och interaktioner förväntas inte med PIs. Om behandling med en HMG-CoA reductasinhistor är indikerad rekommenderas pravastatin eller fluvastatin.

Immunosuppressiva medel: Frekvent monitorering av koncentrationerna av immunosuppressiva medel rekommenderas tills nivåerna har stabiliserats, eftersom plasmakoncentrationen för ciklosporin, rapamycin och takrolimus kan öka vid samtidig användning med amprenavir.

Midazolam: Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Administrering tillsammans med Agenerase med eller utan ritonavir kan orsaka kraftig ökning av koncentrationen av denna benzodiazepin. Interaktionsstudier med administrering av Agenerase tillsammans med benzodiazepiner har inte utförts. Baserat på data från andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara signifikant högre när midazolam ges peroralt. Agenerase skall därför inte ges tillsammans med peroralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3), och försiktighet bör iaktas då Agenerase och parenteralt midazolam administreras tillsammans. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare antyder en möjlig ökning på 3-4 gånger av plasmanivåerna av midazolam. Om Ageneras med eller utan ritonavir administreras tillsammans med parenteralt midazolam skall detta göras inom intensivvården eller motsvarande där noggrann klinisk monitorering och lämplig medicinsk övervakning garanteras om andningsdepression och/eller förlängd sedation inträffar. Dosjustering av midazolam skall övervägas, speciellt om mer än en singeldos av midazolam administreras.

Metadon och opiatderivat: samtidig administrering av metadon och amprenavir resulterade i minskat C_{max} och AUC för den aktiva metadonenantiomeren (R) med 25 % respektive 13 %, medan C_{max} , AUC och C_{min} för den inaktiva metadonenantiomeren (S) minskade med 48 %, 40 % respektive 23 %. Patienten skall därför följas upp med avseende på opiatabstinenssymtom vid samtidig behandling med amprenavir och metadon, i synnerhet om ritonavir i lågdos också ges. Vid jämförelse med en icke-matchad historisk kontrollgrupp medförde samtidig tillförsel av metadon och amprenavir en sänkning av AUC, C_{max} och C_{min} för amprenavir i serum på 30 %, 27 % respektive 25 %.

Med tanke på den begränsade tillförlitligheten av icke-matchade historiska kontroller kan för närvarande inga rekommendationer ges beträffande dosjustering av amprenavir vid samtidig behandling med metadon.

Orala antikoagulantia: Utökad kontroll av International Normalised Ratio rekommenderas, då Agenerase ges tillsammans med warfarin eller andra orala antikoagulantia, beroende på en möjlig minskning eller ökning av den antitrombotiska effekten (se avsnitt 4.4).

Steroider: östrogener och progesteroner kan interagera med amprenavir. Den information som för närvarande finns tillgänglig är dock inte tillräcklig för att avgöra på vilket sätt. Samtidigt intag av

0,035 mg etinylestradiol plus 1,0 mg noretisteron resulterade i en minskning av amprenavir AUC och C_{\min} med 22 % respektive 20 % medan C_{\max} förblev oförändrat. C_{\min} för etinylestradiol ökade med 32 % medan AUC och C_{\min} för noretisteron ökade med 18 % respektive 45 %. Till kvinnor i fertil ålder rekommenderas andra metoder för graviditetsprevention än p-piller. När ritonavir ges samtidigt kan inte effekten på koncentrationen av hormonella antikonceptionsmedel förutses, därför rekommenderas också alternativa metoder för antikonception.

Tricykliska antidepressiva: noggrann monitorering av effekt och biverkningar av tricykliska antidepressiva rekommenderas när de (t ex desipramin och nortriptylin) ges tillsammans med Agenerase (se avsnitt 4.4). *Paroxetin:* paroxetins plasmakoncentrationer kan minskas signifikant när det ges tillsammans med amprenavir och ritonavir. Mekanismen för denna interaktion är okänd. Baserat på en tidigare jämförelse påverkades inte amprenavirs farmakokinetiska parametrar av paroxetin. Om paroxetin ska administreras samtidigt med Agenerase och ritonavir rekommenderas därför en dositering av paroxetin, baserad på en klinisk bedömning av det antidepressiva svaret. Dessutom bör patienter med stabil paroxetindos som påbörjar behandling med Agenerase och ritonavir kontrolleras avseende antidepressivt svar.

Andra substanser: amprenavir kan öka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Detta gäller exempelvis klozapin, karbamazepin, cimetidin, dapson och loratadin. Vissa substanser (t ex lidokain (systemiskt administrerat) och halofantrin) kan orsaka allvarliga biverkningar om de ges tillsammans med Agenerase. Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Det finns inte tillräckligt med data från användning av amprenavir under graviditet. Studier på djur har visat på reproduktivitetstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Behandling med detta läkemedel under graviditet bör endast ske efter noggrant övervägande av den möjliga nyttan jämfört med de möjliga riskerna för fostret

Amning: amprenavir-relaterad substans återfanns i mjölk hos lakterande råttor men det är inte känt om amprenavir utsöndras i human bröstmjölk. En reproduktionsstudie på dräktiga råttor som erhöll läkemedlet från tiden för uterusimplantation fram till och med laktationsperioden, visade en långsammare ökning av kroppsvikten hos avkomman under digivningsperioden. I denna studie var den systemiska exponeringen hos moderdjuren i samma nivå som den man ser hos människa vid rekommenderad dosering. Den efterföljande utvecklingen hos avkomman, inkluderande dess fertilitet och reproduktionsförmåga, visade inte någon påverkan till följd av moderjurens intag av amprenavir. Därför rekommenderas att mödrar som erhåller Agenerase avstår från att amma. Dessutom rekommenderas att hivinfekterade kvinnor inte ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts rörande förmågan att köra bil eller sköta maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Säkerheten vid behandling med Agenerase har studerats i kontrollerade kliniska studier på vuxna och barn från 4 års ålder. I dessa studier har läkemedlet kombinerats med andra antiretrovirala substanser. Biverkningar som anses relaterade till användningen av amprenavir är symtom från magtarmkanalen, hudutslag och oral/perioral parestesi. Flertalet oönskade effekter som uppträtt under behandling med Agenerase har varit av lindrig till måttlig svårighetsgrad, uppträtt tidigt under behandlingen och sällan lett till att behandlingen behövts avbrytas. För många av dessa oönskade händelser är det svårt att avgöra om de är relaterade till Agenerase, till något annat läkemedel som används samtidigt för hivinfektionen eller till hivsjukdomen i sig.

Den biverkningsprofil som ses hos barn är likartad den man ser hos vuxna.

Biverkningar är listade nedan enligt MedDRA-databasens klassificering av organsystem och efter frekvens. Följande frekvensintervall används:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100 och <1/10
Mindre vanliga	≥1/1000 och <1/100
Sällsynta	≥1/10 000 och <1/1000

Frekvensintervallen för nedanstående biverkningar har baserats på data från kliniska prövningar och efter marknads godkännande.

De flesta av biverkningarna nedan kommer från två kliniska prövningar (PROAB3001, PROAB3006) med PI-naiva patienter som fick Agenerase 1200 mg två gånger dagligen. Biverkningar (grad 2-4) som av prövarna rapporterades ha samband med prövningsläkemedlet och som inträffade hos >1% av patienterna är medtagna liksom onormala laboratorievärden (grad 3-4) som uppkommit under behandlingen. Notera att bakgrundsvärden i jämförelsegrupperna inte tagits med i beräkningen.

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga:	Hyperkolesterolemi
Vanliga:	Förhöjda triglycerider, förhöjt amylas, onormal fettfördelning
Mindre vanliga:	Hyperglykemi

Förhöjda triglycerider, förhöjt amylas och hyperglykemi (grad 3-4) rapporterades huvudsakligen hos patienter med onormala ingångsvärden.

Förhöjningen av kolesterol var av grad 3-4.

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hivpatienter, inkluderande minskning av perifert och facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering ("buffalo hump").

Symtom på onormal omfördelning av kroppsfett var ovanligt med amprenavir i PROAB3001. Bara ett fall ("buffalo hump") rapporterades bland 113 (<1%) antiretroviralt naiva personer som behandlades med amprenavir i kombination med lamivudin/zidovudin under i medeltal 36 veckor. I studien PROAB3006 rapporterades sju fall (3%) bland 245 NRTI-erfarna personer som behandlades med amprenavir och 27 (11%) av 241 personer som behandlades med indinavir, i kombination med olika NRTIs under i medeltal 56 veckor (p<0,001).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metabola störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

Psykiska störningar

Vanliga:	Förändrat stämningsläge, depressiva besvär
----------	--

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Huvudvärk
Vanliga:	Oral/perioral parestesi, tremor, sömnstörningar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Diarré, illamående, flatulens, kräkningar
Vanliga: Buksmärtor, bukbesvär, dyspeptiska besvär, lös avföring

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda transaminaser
Mindre vanliga: Hyperbilirubinemi

Förhöjda transaminaser och hyperbilirubinemi (grad 3-4) rapporterades framför allt hos patienter med onormala ingångsvärden. Nästan alla personer med onormala leverfunktionsvärden var samtidigt infekterade med hepatit B eller C virus.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Utslag
Mindre vanliga: Angioödem
Sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Hudtslagen var oftast milda till måttliga, erytematösa eller makulopapulösa huderuptioner, med eller utan klåda. Vanligtvis uppträdde de under den andra behandlingsveckan och läkte spontant inom två veckor under fortsatt behandling med amprenavir. En högre frekvens av hudutslag rapporterades hos patienter som behandlades med amprenavir i kombination med efavirenz. Allvarliga eller livshotande hudreaktioner har också inträffat hos patienter som behandlats amprenavir (se avsnitt 4.4).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Förhöjda värden av CK, myalgi, myosit och sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats under behandling med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Hos PI-erfarna patienter som fick Agenerase kapslar 600 mg två gånger dagligen och låga doser ritonavir, 100 mg två gånger dagligen, var arten och frekvensen av biverkningar (grad 2-4) och avvikelser i laboratorievärden (grad 3/4) samma som de som observerats med enbart Agenerase, med undantag av förhöjda värden av triglycerider och förhöjda CPK-nivåer vilket var mycket vanligt hos patienter som fick Agenerase och låga doser ritonavir.

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data rörande överdosering med Agenerase. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symtomatisk terapi ges vid behov. Eftersom amprenavir har en hög proteinbindning, är det osannolikt att man kan reducera plasmahalterna genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp; proteashämmare, ATC kod: J05A E05

Verkningsmekanism

Amprenavir är en kompetitiv hämmare av HIV-1-proteas. Amprenavir binds till den aktiva strukturen (active site) i HIV-1-proteas och förhindrar bildning av virala gag och gag-pol polyproteinprekursorer. Detta resulterar i bildande av omogna, icke-smittsamma viruspartiklar. Den antivirala aktiviteten *in vitro* beror på spårnivåer av amprenavir.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirala aktiviteten av amprenavir *in vitro* utvärderades mot HIV-1 IIIB hos både akut och kroniskt infekterade cellinjer av lymfoblaster (MT-4, CEM-CCRF, H9) och perifera blodlymfocyter. Koncentrationen av amprenavir för 50 %-ig hämning (IC_{50}) varierade från 0,012 till 0,08 μM hos akut infekterade celler och var 0,41 μM hos kroniskt infekterade celler (1 μM = 0,50 mikrogram/ml). Förhållandet mellan *in vitro* anti-HIV-1-aktivitet för amprenavir och hämning av HIV-1-replikation hos människa har inte fastställts.

Resistens

In vitro

HIV-1-isolat med minskad känslighet för amprenavir har selekterats under ”*in vitro* serial passage experiments”. Minskad känslighet för amprenavir har associerats med virus som utvecklat I50V- eller I84V- eller V32I+I47V- eller I54M-mutationer.

In vivo

a) ART-naiva eller PI-naiva patienter

(Observera att Agenerase inte är godkänt för behandling av ART-naiva eller PI-naiva patienter)

Olika behandlingsregimer har utvärderats i utvecklingsprogrammen för amprenavir/fosamprenavir med och utan samtidig administrering av ritonavir. Analys av prover från patienter med virologisk svikt från dessa behandlingsregimer definierade fyra huvudsakliga resistensvägar: V32I+I47V, I50V, I54L/M och I84V. Ytterligare observerade mutationer som kan bidra till resistens är: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V och I93L.

När ART-naiva patienter behandlades med de nuvarande godkända doseringarna av fosamprenavir/ritonavir observerades de beskrivna mutationerna mindre ofta, såsom är fallet för andra ritonavir-boostade PI-regimer. Av de 434 ART-naiva patienter som behandlades med fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen i studien ESS100732 utvecklade 16 patienter virologisk svikt vid vecka 48, 14 isolat blev genotypade. Tre av de 14 isolaten hade proteasresistensmutationer. En resistensmutation observerades i vart och ett av de 3 isolaten: K20K/R, I54I/L respektive I93I/L.

Genotypanalys av isolaten från 13 av 14 pediatrika patienter med virologisk svikt bland de 59 PI-naiva patienterna som inkluderats, visade resistensmönster liknande dem som sågs hos vuxna.

b) PI-erfarna patienter

Amprenavir

I studierna med tidigare PI-behandlade patienter, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen, i delstudierna A och B med 80 respektive 37 patienter), utvecklades följande mutationer hos patienter med virologisk svikt: 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 och I93L/M.

Fosamprenavir

I studierna med tidigare PI-behandlade patienter, APV30003 och uppföljningsstudie APV3005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen: n=107, utvecklades följande mutationer hos patienter som utvecklat virologisk svikt under de 96 veckorna: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, och L90M.

I pediatrika studierna APV20003 och APV29005 behandlades 67 PI-erfarna patienter med fosamprenavir/ritonavir och av de 22 genotypade isolaten som uppvisat virologisk svikt fann man nio patienter med proteasmutationer som uppkommit av behandlingen. Mutationsprofilerna var liknande dem som beskrivs för PI-erfarna vuxna som behandlats med fosamprenavir/ritonavir.

Analys baserad på genotypisk resistenstestning

System för tolkning av genotyp kan användas för att uppskatta aktiviteten av amprenavir / ritonavir eller fosamprenavir / ritonavir hos individer med PI-resistenta isolat. Den nuvarande (juli 2006) ANRS AC-11 algoritmen för fosamprenavir / ritonavir definierar resistans som närvaro av mutationerna V32I+I47A/V, eller I50V, eller minst fyra mutationer bland följande: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V och L90M och är associerad med ökad fenotypisk resistens mot fosamprenavir med ritonavir liksom reducerad sannolikhet för virologiskt svar (resistens). För att kunna dra slutsatser beträffande relevansen av specifika mutationer eller mutationsmönster krävs ytterligare data. Rekommendationen är att alltid konsultera aktuella tolkningssystem för utvärdering av resultat från resistenstester.

Analys baserad på fenotypisk resistenstestning

Kliniskt validerade system för tolkning av fenotyp kan användas tillsammans med genotypdata för att uppskatta aktiviteten av amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistenta isolat. Diagnostikföretag för resistenstestning har utvecklat kliniska fenotypiska gränsvärden för FPV/RTV som kan användas för att tolka resultat av resistenstester.

Korsresistens

HIV-1-isolat med minskad känslighet för amprenavir har selekterats under ”*in vitro* serial passage experiments”. Reducerad känslighet för amprenavir var associerat med virus som hade utvecklat mutationerna I50V eller I84V eller V32I+I47V eller I54M. Vart och ett av dessa fyra genetiska mönster, associerade med minskad känslighet för amprenavir, leder till viss korsresistens mot ritonavir. Känslighet för indinavir, nelfinavir och saquinavir kvarstår dock i allmänhet. Det finns för närvarande data på korsresistens mellan amprenavir och andra proteashämmare för alla de 4 resistensmönstren för fosamprenavir, endera ensamma eller i kombination med andra mutationer. Baserat på data från 25 antiviralt naiva patienter som inte svarade på behandling som innehöll fosamprenavir (en av dem visade vid baseline resistens mot lopinavir och saquinavir och en annan mot tipranavir) framkallar resistensmönstren som är associerade med amprenavir en begränsad korsresistens mot atazanavir/ritonavir (tre av 25 isolat), darunavir/ritonavir (fyra av 25 isolat), indinavir/ritonavir (en av 25 isolat), lopinavir/ritonavir (tre av 24 isolat), saquinavir (tre av 24 isolat) och tipranavir/ritonavir (fyra av 24 isolat). Omvänt bibehåller amprenavir aktivitet mot några isolat med resistens mot andra PIs, och denna bibehållna aktivitet torde bero på antal och typ av proteasresistensmutationer som finns i isolaten.

Antalet nyckelmutationer som medför resistens mot proteashämmare ökar markant ju längre tid en sviktande PI-innehållande behandlingsregim fortgår. Ett tidigt avbrytande av en sviktande behandling

rekommenderas för att begränsa antalet mutationer. Dessa kan vara förödande för nästkommande behandling.

Det är osannolikt med korsresistens mellan amprenavir och hämmare av omvänt transkriptas (RT) uppträder, eftersom målenzymerna är olika.

Agenerase rekommenderas inte som monoterapi, eftersom snabb resistensutveckling då förväntas.

Klinisk erfarenhet:

PI-erfarna vuxna, boostrad Agenerase kapslar

Agenerase har visats vara effektivt i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen baserat på studie PRO30017, en randomiserad öppen studie, i vilken PI-erfarna vuxna med behandlingssvikt (virustal ≥ 1000 kopior/ml) antingen fick Agenerase (600 mg två gånger dagligen) i kombination med ritonavir (100 mg två gånger dagligen) och nukleosidanaloger (NRTI) eller en standardbehandling ”standard of care” (SOC) PI, huvudsakligen boostrad med lågdos RTV.

Ettthundrasextiotre (163) patienter med virus känsliga för Agenerase, behandlade med åtminstone en annan PI och åtminstone en NRTI inkluderades i PRO30017 substudie A. Den primära analysen utvärderade likvärdigheten av APV/r mot SOC PI-gruppen med hänsyn till den genomsnittliga tidsrelaterade förändringen från utgångsvärdet (AAUCMB) av virustal i plasma (HIV-1 RNA) i vecka 16 med en likvärdighetsmarginal på $0,4 \log_{10}$ kopior/ml.

Resultat vecka 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Behandlingskillnad
<i>Karakteristika vid studiestart</i>			
Median HIV-1 RNA (\log_{10} kopior/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Median CD4 (celler/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Tidigare antal PI [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Antal primära PI mutationer, medelvärde ¹	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Tidigare antal NRTI [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Resultat^a</i>			
Plasma HIV-1 RNA AAUCMB (\log_{10} kopior/ml) medelvärde	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c

Plasma HIV-1 RNA under 400 kopior/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c
--	----	----	----------------------------

^a Intent To Treat (Exponerade) Population: Observerad analys

^b Medelvärde stratifierad skillnad

^c 95% konfidensintervall

¹ Primära mutationer definierades enligt IAS USA vid tidpunkten för originalanalysen 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Barn som tidigare genomgått omfattande behandling, ej boostrad Agenerase

Ej boostrad Agenerase har visats vara effektivt baserat på två kliniska studier som omfattade 288 hivinfekterade barn mellan 2-18 år, varav 152 var PI-erfarna. I studierna utvärderades Agenerase oral lösning och kapslar i doserna 15 mg/kg tre gånger dagligen, 20 mg/kg tre gånger dagligen, 20 mg/kg två gånger dagligen och 22,5 mg/kg två gånger dagligen, majoriteten fick dock 20 mg/kg två gånger dagligen. De som var minst 13 år och vägde minst 50 kg fick 1200 mg Agenerase två gånger dagligen. Låg dos ritonavir gavs inte samtidigt och majoriteten av de PI-erfarna individerna hade tidigare behandlats med åtminstone en (78%) eller två (42%) av de NRTIs som gavs tillsammans med Agenerase. Vecka 48 hade ca 25% av patienterna HIV-1 RNA < 10 000 kopior/ml i plasma och 9% < 400 kopior/ml med en medianändring från baslinjevärdet av CD4+-celler på 26 celler/mm³ (n=74).

Baserat på dessa data skall den förväntade fördelen av ej boostrad Agenerase noggrant övervägas när behandlingen av PI-erfarna barn skall optimeras.

Effektdata av boostrad Agenerase hos barn saknas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: amprenavir absorberas snabbt och väl efter peroral administrering. På grund av att det saknas en godtagbar intravenös beredning för användning hos människa är den exakta biotillgängligheten inte känd. Cirka 90 % av en oralt given dos radioaktivt märkt amprenavir kunde återfinnas i urinen eller avföringen primärt som metaboliserat amprenavir. Efter peroral administrering är den genomsnittliga tiden till maximal serumkoncentration (t_{max}) av amprenavir 1-2 timmar för kapslarna och cirka 0,5-1 timme för den orala lösningen. En andra toppkoncentration i serum kan ses efter 10-12 timmar och kan vara tecken på antingen fördröjd absorption eller recirkulation i det enterohepatiska kretsloppet.

Vid terapeutiska doser (1200 mg två gånger dagligen) är den genomsnittliga maximala koncentrationen vid "steady-state" ($C_{max,ss}$) för amprenavir givet i kapslar 5,36 mikrog/ml (0,92-9,81) och minimum "steady-state" koncentration $C_{min,ss}$ är 0,28 mikrog/ml (0,12-0,51). Det genomsnittliga AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 18,46 mikrog × tim/ml (3,02-32,95). Kapslarna med 50 mg respektive 150 mg amprenavir har visats vara bioekvivalenta vid samma totaldos. Biotillgängligheten för den orala lösningen är lägre än för kapslarna med AUC och C_{max} ca 14 % respektive 19 % lägre (se avsnitt 4.2).

AUC och C_{min} för amprenavir ökade med 64% respektive 508% och C_{max} minskade med 30% när ritonavir (100 mg två gånger dagligen) gavs tillsammans med amprenavir (600 mg två gånger dagligen) jämfört med värden som uppnåtts efter dosering två gånger dagligen med 1200 mg amprenavir.

Administrering av amprenavir tillsammans med föda resulterade visserligen i en reduktion av AUC på 25 % men hade ingen effekt på serumkoncentrationen av amprenavir 12 timmar efter dosintaget (C_{12}). Fastän födan påverkar såväl graden som hastigheten av absorptionen, påverkades inte dalkoncentrationen ($C_{min,ss}$) vid "steady-state".

Distribution: den skenbara distributionsvolymen är ca 430 l (6 l/kg vid en antagen kroppsvikt av 70 kg) vilket antyder en stor distributionsvolym med fri penetration av amprenavir in i vävnader utanför

den systemiska cirkulationen. Koncentrationen amprenavir i cerebrospinalvätska är mindre än 1 % av koncentrationen i plasma.

Från *in vitro*-studier har man beräknat proteinbindningsgraden för amprenavir till ca 90 %. Amprenavir är huvudsakligen bundet till 'alfa₁ acid glycoprotein' (AAG) men också till albumin. Minskande koncentrationer av AAG har påvisats under antiretroviral behandling. Därvid minskar den totala koncentrationen av aktivt läkemedel i plasma. Sannolikt förändras dock inte mängden obundet amprenavir, vilket är den aktiva delen. Emedan de absoluta koncentrationerna av fritt aktivt läkemedel förblir konstanta fluktuerar under ett doseringsintervall vid "steady-state" andelen fritt aktivt läkemedel direkt med de totala koncentrationerna av aktivt läkemedel från $C_{max,ss}$ till $C_{min,ss}$. Detta resulterar i en fluktuerande skenbar distributionsvolym för "totalt aktivt läkemedel" men distributionsvolymen för fritt aktivt läkemedel varierar inte.

Kliniskt betydelsefulla interaktioner till följd av bortträngning från bindningsställen med läkemedel som huvudsakligen binds till AAG, observeras i regel inte. Interaktioner mellan amprenavir och andra läkemedel på grund av bortträngning från proteinbindningsställen är därför ytterst osannolika.

Metabolism: amprenavir metaboliseras huvudsakligen av levern med mindre än 3 % utsöndrat oförändrat i urinen. Den huvudsakliga metabolismvägen är via cytokrom P450 CYP3A4 enzymet. Amprenavir är substrat till och hämmar CYP3A4. Därför måste medicinska produkter som inducerar, hämmar eller utgör substrat till CYP3A4 användas med försiktighet när de tas samtidigt med Agenerase (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Elimination: halveringstiden i plasma för amprenavir varierar mellan 7,1 och 10,6 timmar. Halveringstiden i plasma för amprenavir ökar när Agenerase kapslar ges tillsammans med ritonavir. Vid upprepad peroral dosering (1200 mg två gånger dagligen) sker ingen nämnvärd ackumulering av aktivt läkemedel. Den huvudsakliga vägen för elimination av amprenavir är via levermetabolism med mindre än 3 % utsöndrat oförändrat i urinen. Ca 14 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen som metaboliter och oförändrat amprenavir och ca 75 % i feces.

Speciella patientgrupper:

Barn: hos barn (4 år och äldre) har liknande farmakokinetiska data för amprenavir noterats som hos vuxna. Doserna Agenerase 20 mg/kg två gånger dagligen och 15 mg/kg tre gånger dagligen gav upphov till liknande plasmakoncentrationer som dem som erhålls hos vuxna med doseringen 1200 mg två gånger dagligen. Den orala lösningen av amprenavir har 14 % lägre biotillgänglighet än kapslarna. Agenerase kapslar och Agenerase oral lösning är därför inte direkt utbytbara på milligram till milligrambasis.

Äldre: amprenavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion: patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats särskilt. Mindre än 3 % av given dos amprenavir utsöndras oförändrad i urinen. Effekten av nedsatt njurfunktion på amprenavirs elimination bör därför vara minimal varför någon initial dosjustering inte bedöms nödvändig. Njurclearance för ritonavir är också försumbar, effekten av nedsatt njurfunktion bör därför vara minimal på amprenavirs och ritonavirs elimination.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen är amprenavirs farmakokinetik signifikant förändrad. AUC ökade nästan trefaldigt hos patienter med måttlig nedsättning och fyrfaldigt hos patienter med kraftig nedsättning av leverfunktionen. Clearance minskade också på ett sätt som motsvarade ökningen av AUC. Hos dessa patienter bör dosen därför reduceras (se avsnitt 4.2). Denna dosering ger plasmanivåer av amprenavir jämförbara med de som uppnås hos friska personer som får en dos av 1200 mg två gånger dagligen utan samtidigt intag av ritonavir.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I långtidsstudier av karcinogenicitet med amprenavir förekom benigna hepatocellulära adenom vid hög dosering, (500 mg/kg/dag till möss respektive 750 mg/kg/dag till råttor av hankön). Exponeringen vid dessa dosnivåer motsvarar 2 x (möss) eller 3,8 x (råtta) den kliniska exponeringen vid behandling med enbart 1200 mg amprenavir 2 gånger/dag. Förändrade hepatocellulära foci sågs hos möss av hankön vid doser om 275 och 500 mg/kg/dag (åtminstone 2 gånger högre än den kliniska exponeringen).

En högre incidens av hepatocellulära karcinom sågs hos mushannar i alla grupper som behandlades med amprenavir. Denna ökning var emellertid inte statistiskt signifikant med lämpliga test och ansågs inte vara relaterad till administreringen av amprenavir. Den bakomliggande mekanismen av de hepatocellulära adenom och karcinom som sågs i dessa studier har inte klarlagts och betydelsen av de observerade effekterna för människa är inte känd. Det finns emellertid vissa belägg från exponeringsdata på människa, både från kliniska prövningar och från användning efter godkännande, som tyder på att dessa fynd är av klinisk signifikans.

Amprenavir var inte mutagent eller gentoxiskt i olika *in vitro* eller *in vivo* gentoxicitetstester, inkluderande "bacterial reverse mutation" (Ames test), muslymfomtest, mikrokärntest på råtta och ett test på kromosomaberration utfört på humana lymfocyter.

I toxikologiska studier utförda på vuxna djur var de kliniskt betydelsefulla fynden huvudsakligen begränsade till störningar av lever- och magtarmfunktionen. Levertoxiciteten bestod av öknings av leverenzym, ökad levervikt samt mikroskopiska fynd inkluderande hepatocytnekros. Denna levertoxicitet kan man upptäcka vid kliniskt bruk genom att regelbundet mäta ASAT, ALAT och alkaliska fosfataser. Levertoxicitet av betydelse har man dock inte observerat hos patienter som behandlats med Agenerase i kliniska studier vare sig under eller efter avslutad behandling. Amprenavir påverkade inte fertiliteten.

Ingen lokal toxicitet eller sensibiliserande potential kunde påvisas i djurstudier, förutom viss lokal irritation vid administrering i ögat på kanin.

Toxicitetsstudier på unga djur behandlade från fyra dagars ålder visade en hög mortalitet hos både djuren i kontrollgruppen och hos dem som erhöll amprenavir. Dessa resultat antyder att unga djur saknar fullt utvecklade metabolismvägar som gör det möjligt för dem att utsöndra amprenavir eller andra kritiska komponenter i beredningen (t.ex. propylenglykol, PEG 400). Risken för anafylaktiska reaktioner till följd av PEG 400 kan heller inte uteslutas. Effekt och säkerhet av amprenavir hos barn yngre än 4 år har ännu inte visats i kliniska studier.

Inga större effekter noterades på den embryo-fetala utvecklingen när läkemedlet administrerades till dräktiga möss, kaniner och råttor. Vid systemiska plasmaexponeringar betydligt under (kanin) eller obetydligt över (råtta) dem som kan förväntas hos människa vid terapeutiska doser, sågs dock ett antal mindre förändringar såsom tymusförlängning och mindre skelettförändringar vilka tyder på en fördröjning av utvecklingen. En dosberoende ökning av placentavikten upptäcktes hos kanin och råtta vilket kan peka på effekter på placentafunktionen. Fertila kvinnor som tar Agenerase rekommenderas därför att tillämpa effektiva metoder för graviditetsprevention (t.ex. barriärmetoder).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselskalet: gelatin, glycerol, d-sorbitol (E420) och "sorbitanlösning", titandioxid, röd färg för kapseltryck

Kapselinnehåll: d-alfa tokoferyl polyetylen glykol 1000 succinat (TPGS), makrogol 400, propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C
Förpackningen förvaras väl tillsluten

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En eller två vita plastburkar av HDPE som var och en innehåller 240 x 150 mg kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER I GEMENSKAPSREGISTRET ÖVER LÄKEMEDEL

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 oktober 2000
Datum för förnyat godkännande: 17 november 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agenerase 15 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Agenerase oral lösning innehåller 15 mg/ml amprenavir.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Den orala lösningen är klar, gulaktig och har en smak av druva, tuggummi och pepparmint.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Agenerase oral lösning är i kombination med andra antiretrovirala läkemedel indicerat för behandling av HIV-1-infekterade vuxna och barn från fyra års ålder med tidigare erfarenhet av proteashämmare. Valet av amprenavir bör baseras på resultatet från en viral resistenstestning och på patientens tidigare erhållna behandlingar (se avsnitt 5.1).

Fördelen med Agenerase oral lösning boosterad med ritonavir har inte påvisats varken hos PI-naiva eller PI-erfarna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör initieras av en läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner. Det är viktigt att varje patient är medveten om betydelsen av att i alla avseenden hålla sig till den rekommenderade doseringen.

Agenerase administreras peroralt och kan tas oberoende av föda.

Agenerase finns också som kapslar. Den orala lösningen av amprenavir har 14 % lägre biotillgänglighet än kapslarna; därför är Agenerase kapslar och Agenerase oral lösning inte direkt utbytbara på milligram till milligram basis (se avsnitt 5.2).

Patienterna bör avsluta intaget av Agenerase oral lösning och i stället ta Agenerase kapslar så snart de kan svälja kapslarna (se avsnitt 4.4).

Patienter från 4 års ålder som inte kan svälja kapslarna: Den rekommenderade dosen Agenerase oral lösning är 17 mg (1,1 ml)/kg tre gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, utan att överskrida den totala dygnsdosen av 2800 mg

Hos barn har farmakokinetiska interaktioner mellan amprenavir och låga doser ritonavir eller andra proteashämmare (PIs) ännu inte utvärderats. Dessutom kan inga doseringsrekommendationer ges för samtidig användning av Agenerase oral lösning och låga doser ritonavir. Användning av denna kombination måste därför undvikas i denna patientgrupp.

Barn yngre än 4 år: Agenerase oral lösning är kontraindicerad till barn yngre än 4 år (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Äldre: amprenavirs farmakokinetik, effektivitet och säkerhet har inte studerats hos patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion: trots att dosjustering för amprenavir inte anses nödvändig, är Agenerase oral lösningen kontraindicerad till patienter med nedsatt njurfunktion. (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion: Agenerase oral lösning är kontraindicerad vid nedsatt leverfunktion eller leversvikt (se avsnitt 4.3) (samt produktresumén för Agenerase kapslar).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne.

På grund av den potentiella risken för toxiska effekter från den stora mängden propylenglykol (hjälpsubstans i lösningen) är Agenerase oral lösning kontraindicerad till barn yngre än 4 år, till gravida, till patienter med nedsatt leverfunktion eller leversvikt och till patienter med njursvikt. Agenerase oral lösning är också kontraindicerad vid samtidig behandling med disulfiram eller andra medicinska produkter som hämmar alkoholmetabolismen (t.ex. metronidazol) och preparat som innehåller alkohol (t.ex. ritonavir oral lösning) eller ytterligare propylenglykol (se avsnitt 4.4 och , 5.1).

Agenerase får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som dessutom är substrat för cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering med sådant läkemedel kan ge upphov till kompetitiv hämning av dessa medels metabolism och leda till risk för allvarliga och/eller livshotande biverkningar såsom hjärtarytmier (t ex amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid), andningsdepression och/eller förlängd sedation (t. ex. peroralt triazolam och peroralt midazolam (för försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5) eller perifer vasospasm eller ischemi samt ischemi i andra vävnader inklusive cerebral eller myokardiell ischemi (t.ex. ergotderivat).

Kombination av rifampicin och Agenerase tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) får inte användas under behandling med amprenavir på grund av risken för sänkta plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av amprenavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna bör informeras om att varken Agenerase eller någon annan idag tillgänglig antiretroviral behandling botar HIV och att opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hivinfektionen kan uppträda trots behandlingen. Idag tillgängliga antiretrovirala behandlingar, inklusive Agenerase, har inte visats kunna eliminera risken för överföring av HIV genom sexuella kontakter eller via blodsmitta. Lämpliga försiktighetsåtgärder skall även fortsättningsvis vidtagas.

Baserat på aktuella farmakodynamiska data bör amprenavir användas i kombination med åtminstone två andra antiretrovirala medel. När amprenavir ges som monoterapi uppkommer snabbt resistent virus (se avsnitt 5.1).

Leversjukdom: Den huvudsakliga metabolismvägen för amprenavir och propylenglykol (hjälpsubstans i lösningen) är via levern. Agenerase oral lösning är kontraindicerad till patienter med nedsatt leverfunktion eller leversvikt (se avsnitt 4.3).

Patienter som tar den orala lösningen av Agenerase, speciellt de med nedsatt njurfunktion eller de med minskad förmåga att metabolisera propylenglykol (t.ex. personer av asiatiskt ursprung), bör följas med tanke på möjliga biverkningar relaterade till det höga innehållet av propylenglykol (550 mg/ml) såsom krampanfall, stupor, tackykardi, hyperosmolaritet, laktacidosis, njurtoxicitet, och hemolys. Beträffande patienter med njursvikt, nedsatt leverfunktion eller leversvikt, barn och gravida, se avsnitt 4.3. Samtidig administrering av Agenerase oral lösning och disulfiram eller andra medicinska produkter som reducerar alkoholmetabolismen (t.ex. metronidazol) eller preparat som innehåller alkohol (t.ex. ritonavir oral lösning) eller ytterligare propylenglykol är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av Agenerase tillsammans med ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5).

HMG-CoA reductasinhibitorerna lovastatin och simvastatin är i hög grad beroende av CYP3A4 för sin metabolism, därför rekommenderas inte samtidig användning av Agenerase och simvastatin eller lovastatin på grund av en ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Försiktighet måste också iaktas om Ageneras används samtidigt som atorvastatin, som metaboliseras i något mindre grad av CYP3A4. I detta fall bör en reducerad dos av atorvastatin övervägas. Om behandling med en HMG-CoA reductasinhibitor är indikerad rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

För vissa medicinska produkter som kan ge upphov till allvarliga eller livshotande oönskade effekter såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, tricykliska antidepressiva, kinidin och warfarin (effektmonitorering rekommenderas) finns metoder för att följa koncentrationen i blodet. Om detta görs bör risken för säkerhetsproblem vid en samtidig användning kunna minimeras.

Samtidig användning av Agenerase och halofantrin eller lidokain (systemiskt) rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) skall användas med försiktighet. Effekten av Agenerase kan reduceras p.g.a. sänkt plasmakoncentration av amprenavir hos patienter som tar dessa läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Monitorering av koncentrationen av immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin, takrolimus, rapamycin) rekommenderas när Agenerase administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Försiktighet skall iaktas när Agenerase används samtidigt som PDE5-inhibitorer (t.ex. sildenafil och vardenafil) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas när Agenerase används tillsammans med delavirdin (se avsnitt 4.5).

En minskning av rifabutindosen med minst 50 % rekommenderas vid samtidig administrering med Agenerase (se avsnitt 4.5).

Effekten av hormonell antikonception kan modifieras till följd av metabolisk interaktion med amprenavir, men det finns ännu otillräckligt med data för att kunna förutsäga på vilket sätt. Därför rekommenderas fertila kvinnor att använda någon annan metod för antikonception (se avsnitt 4.5).

Samtidig tillförelse av amprenavir och metadon ger sänkta metadonkoncentrationer. Patienten skall därför följas upp med avseende på opiatabstinenssymtom vid samtidig behandling med amprenavir och metadon, i synnerhet om ritonavir i lågdos också ges. För närvarande kan inga rekommendationer ges vad gäller dosjustering av amprenavir vid samtidig behandling med metadon.

Agenerase oral lösning innehåller vitamin E (46 IE/ml) varför ytterligare vitamin E tillägg inte rekommenderas.

Agenerase oral lösning innehåller 1 mg kalium per ml. Detta bör tas i beaktande då läkemedlet föreskrivs till patienter med nedsatt njurfunktion eller till patienter som ordinerats en kontrollerad kaliumdiet.

Agenerase oral lösning innehåller även 4 mg natrium per ml. Detta bör tas i beaktande då läkemedlet föreskrivs till patienter som ordinerats en kontrollerad natriumdiet.

Utslag/hudreaktioner

Flertalet patienter med lätta till måttliga utslag kan fortsätta att ta Agenerase. Lämpliga antihistaminer (t.ex. cetirizin) kan minska klåda och påskynda läkningen av utslaget. Agenerase bör utsättas permanent om utslaget är förenat med systemiska eller allergiska symtom eller involverar slemhinnorna (se avsnitt 4.8).

Hyperglykemi

Debuterande diabetes mellitus, hyperglykemi eller exacerbationer av befintlig diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som erhåller antiretroviral terapi inkluderande PIs. Hos vissa av dessa patienter var hyperglykemin uttalad och i några fall också förenad med ketoacidosis. Många av patienterna hade andra sjukdomar varav några krävde behandling med läkemedel som har sammankopplats med utveckling av diabetes mellitus eller hyperglykemi. Kontroll av blodglukos bör göras innan behandlingen med Agenerase påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen.

Lipodystrofi

Antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hivpatienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa förändringar är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och proteashämmare samt lipoartrofi och nukleosidanaloger (NRTIs). En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett.

Lipidstegringar

Behandling med amprenavir har resulterat i stegringar av triglycerid- och kolesterolkoncentrationer. Kontroll av triglycerider och kolesterol bör göras innan behandlingen med Agenerase påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen, se avsnitt 4.8.

Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.8).

Hemofilpatienter

Hos patienter med hemofili A eller B som behandlats med proteashämmare har tecken på ökad blödningstendens såsom spontana hematomer i huden och hemartros rapporterats. Hos vissa patienter gavs ytterligare doser av faktor VIII. I mer än hälften av fallen kunde behandlingen med proteashämmare fortgå eller återinsättas om den hade avbrutits. Ett orsakssamband har misstänkts, men verkningsmekanismen har inte kunnat förklaras. Patienter med hemofili bör därför informeras om att det kan föreligga en ökad risk för blödning.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för

antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Amprenavir metaboliseras primärt i levern av CYP3A4. Därför kan medicinska produkter som antingen delar denna metabolismväg eller modifierar CYP3A4-aktiviteten förändra amprenavirs farmakokinetik. På motsvarande sätt kan amprenavir också förändra farmakokinetiken för andra medicinska produkter som delar denna metabolismväg.

Kombinationer som är kontraindicerade (se avsnitt 4.3)

CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster:

Agenerase får inte ges samtidigt som läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och innehåller aktiva substanser som är substrat till cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering kan leda till kompetitiv hämning av metabolismen av dessa aktiva substanser, så att plasmanivåerna ökar och allvarliga och/eller livshotande biverkningar kan uppstå, så som hjärtarytmi (t.ex. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimoqid, kinidin, terfenadin) eller perifer vasospasm eller ischemi (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin) (se avsnitt 4.3).

CYP2D6-substrat med smalt terapeutiskt fönster:

Agenerase med ritonavir får inte ges tillsammans med läkemedel som innehåller aktiva substanser som i hög grad är beroende av CYP2D6 metabolism och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande biverkningar. Bland dessa aktiva substanser finns flekainid och propafenon (se avsnitt 4.3).

Rifampicin

Rifampicin är en stark CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en minskning av AUC för amprenavir med 82 %, vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kompensera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir har en hög frekvens av leverpåverkan observerats. Kombinationen av rifampicin och Agenerase tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Preparat som innehåller extrakt från johannesört (*Hypericum perforatum*):

Samtidigt intag av örtpreparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan sänka serumnivåerna av amprenavir, på grund av induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer. Örtpreparat som innehåller johannesört ska därför inte användas samtidigt med Agenerase. För patienter som redan tar johannesört bör koncentrationerna av amprenavir i serum kontrolleras och om möjligt även virusnivåerna, och därefter bör intaget av johannesört avbrytas. Nivåerna av amprenavir kan stiga då intaget av johannesört avbryts. Den inducerande effekten kan bestå under minst 2 veckor efter avslutat intag av johannesört (se avsnitt 4.3).

- Andra kombinationer

Notera att följande interaktionsdata har erhållits hos vuxna.

Antiretrovirala läkemedel

- **Proteashämmare (PIs)**

Indinavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för indinavir minskade med 38 %, 27 % respektive 22 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir ökade med 33 %, 25 % respektive 18 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när indinavir administreras i kombination med amprenavir.

Saquinavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för saquinavir minskade med 19 % och 48 % respektive ökade med 21 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir minskade med 32 %, 14 % respektive 37 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när saquinavir administreras i kombination med amprenavir.

Nelfinavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för nelfinavir ökade med 15 %, 14 % respektive 12 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. C_{\max} för amprenavir minskade med 14 % medan AUC och C_{\min} ökade med 9 % respektive 189 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när nelfinavir administreras i kombination med amprenavir (se även efavirenz nedan).

Ritonavir: AUC och C_{\min} för amprenavir ökade med 64% respektive 508% och C_{\max} minskade med 30% när ritonavir (100 mg två gånger dagligen) gavs tillsammans med amprenavir kapslar (600 mg två gånger dagligen) jämfört med värden som uppnått efter dosering två gånger dagligen med 1200 mg amprenavir kapslar. I kliniska prövningar har amprenavir i dosen 600 mg två gånger dagligen i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen använts och säkerhet och effektivitet av denna dosering har fastställts. Agenerase oral lösning och ritonavir oral lösning bör inte ges samtidigt (se avsnitt 4.3).

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): i en öppen, farmakokinetikstudie, på icke fastande personer, minskade AUC, C_{\max} och C_{\min} för lopinavir med 38%, 28% respektive 52% när amprenavir (750 mg två gånger dagligen) gavs i kombination med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir två gånger dagligen). I samma studie ökade AUC, C_{\max} och C_{\min} för amprenavir med 72%, 12% respektive 483% vid jämförelse med värden efter standarddosering med amprenavir (1200 mg två gånger dagligen).

C_{\min} -värdet för amprenavir i plasma som uppnåddes vid kombination av amprenavir (600 mg två gånger dagligen) med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir två gånger dagligen) är ungefär 40-50% lägre än när amprenavir (600 mg två gånger dagligen) ges i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Tillägg av ytterligare ritonavir till en amprenavir plus Kaletra behandling ökar C_{\min} -värdena för lopinavir, men inte C_{\min} -värdena för amprenavir. Doseringsrekommendationer kan inte ges för samtidig behandling med amprenavir och Kaletra, men noggrann övervakning rekommenderas eftersom säkerhet och effekt av kombinationen inte är känd.

- **Nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (NRTIs)**

Zidovudin: AUC och C_{\max} för zidovudin ökade med 31 % respektive 40 % när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. AUC och C_{\max} för amprenavir var oförändrade. Ingen dosjustering för något av preparaten är nödvändig när zidovudin ges i kombination med amprenavir.

Lamivudin: AUC och C_{\max} för lamivudin respektive amprenavir var oförändrade när de båda läkemedlen gavs tillsammans. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när lamivudin administreras i kombination med amprenavir.

Abacavir: AUC, C_{\min} och C_{\max} för abacavir var oförändrade när läkemedlet gavs tillsammans med amprenavir. AUC, C_{\min} och C_{\max} för amprenavir ökade med 29 %, 27 % respektive 47 %. Ingen dosjustering är nödvändig för något av preparaten när abacavir administreras i kombination med amprenavir.

Didanosin: ingen farmakokinetikstudie har utförts där Agenerase har kombinerats med didanosin. På grund av att didanosin innehåller antacida rekommenderas dock att dosintagen för Agenerase och didanosin är åtskilda med minst 1 timme (se Antacida nedan).

- ***Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTsI)***

Efavirenz: efavirenz har visats minska C_{max} , AUC och $C_{min,ss}$ för amprenavir med ca 40 % hos vuxna. När amprenavir kombineras med ritonavir är effekten av efavirenz kompenserad av den farmakokinetiska boostereffekten av ritonavir. Därför behövs ingen dosjustering om efavirenz ges i kombination med amprenavir (600 mg 2 gånger dagligen) och ritonavir (100 mg 2 gånger dagligen).

Vidare, om efavirenz ges i kombination med amprenavir och nelfinavir är ingen dosjustering nödvändig för något av preparaten.

Behandling med efavirenz i kombination med amprenavir och saquinavir rekommenderas inte eftersom detta leder till lägre serumkoncentrationer för båda proteashämmarna. Ingen dosrekommendation kan ges till barn för kombinationer där amprenavir ges samtidigt med andra proteashämmare och efavirenz.

Nevirapin: Effekten av nevirapin på andra PIs och begränsad tillgång på data tyder på att nevirapin kan minska serumkoncentrationen av amprenavir.

Delavirdin: AUC, C_{max} och C_{min} för delavirdin sänktes med 61 %, 47 % respektive 88 % när det kombinerades med amprenavir. AUC, C_{max} och C_{min} för amprenavir ökade med 130 %, 40 % respektive 125 %.

Dosrekommendation för samtidig administrering av amprenavir och delavirdin kan inte ges. Om dessa läkemedel ges samtidigt skall försiktighet iakttas eftersom delavirdin kan bli mindre effektiv på grund av minskade och potentiellt subterapeutiska plasmakoncentrationer.

Antibiotika/antimykotika

Rifabutin: samtidig administrering av amprenavir och rifabutin resulterade i en ökning av AUC för rifabutin med 193 % och en ökning av biverkningar relaterade till rifabutin. Ökningen av plasmakoncentrationerna för rifabutin bedöms vara förorsakad av den hämning av rifabutins metabolism via CYP3A4 som amprenavir åstadkommer. När det är kliniskt nödvändigt att ge rifabutin samtidigt med Agenerase rekommenderas en dosreduktion av rifabutin till minst hälften av den rekommenderade dosen. Det föreligger dock inga kliniska data till stöd för detta.

Klaritromycin: AUC och C_{min} för klaritromycin var oförändrade och C_{max} minskat med 10 % när läkemedlet gavs samtidigt med amprenavir. AUC, C_{min} och C_{max} för amprenavir ökade med 18 %, 39 % respektive 15 %. Ingen dosjustering behövs för något av preparaten när klaritromycin ges tillsammans med amprenavir.

Erytromycin: ingen farmakokinetikstudie har utförts med Agenerase i kombination med erytromycin, men det bedöms att plasmanivåerna för båda läkemedlen kan öka om de ges samtidigt.

Ketokonazol /Itrakonazol: AUC och C_{max} för ketokonazol ökade med 44 % respektive 19 % vid samtidig administrering med amprenavir. AUC och C_{max} för amprenavir ökade med 31 % respektive minskade med 16 %. Koncentrationerna av itrakonazol förväntas öka på samma sätt som för ketokonazol. Ingen dosjustering behövs för något av preparaten när ketokonazol eller itrakonazol ges tillsammans med amprenavir.

Metronidazol: Agenerase oral lösning är kontraindicerad till patienter som behandlas med metronidazole (se avsnitt 4.3).

Andra möjliga interaktioner

Andra läkemedel, som listas nedan, inkluderande exempel på substrat för hämmare och inducerare av CYP3A4, kan ge upphov till interaktioner när de ges tillsammans med Agenerase. Den kliniska betydelsen av dessa möjliga interaktioner har inte undersökts och är därför inte känd. När dessa läkemedel administreras tillsammans med Agenerase bör patienterna därför följas med avseende på toxiska reaktioner relaterade till dessa läkemedel.

Alkohol och hämmare av alkoholmetabolismen: Agenerase oral lösning innehåller propylenglykol (550 mg/ml) som primärt metaboliseras via alkoholdehydrogenas. Samtidigt intag av disulfiram eller andra medicinska produkter som hämmar alkoholmetabolismen (t.ex. metronidazol) eller preparat som innehåller alkohol (t.ex. ritonavir oral lösning) eller propylenglykol, är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Antacida: baserat på data för andra proteashämmare rekommenderas att intag av antacida inte sker samtidigt med Agenerase då dess absorption därmed skulle kunna försämrats. Det rekommenderas att antacida och Agenerase administreras med minst en timmes mellanrum.

Medel mot epilepsi: Samtidig användning av enzyminducerande medel mot epilepsi (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) och amprenavir kan leda till minskad plasmakoncentration av amprenavir. Dessa kombinationer skall användas med försiktighet och terapeutisk monitorering av serumkoncentrationen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Kalciumantagonister: amprenavir kan leda till ökade serumkoncentrationer av kalciumantagonister såsom amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin och verapamil vilket möjligen kan resultera i ökad effekt och ökad risk för biverkningar av dessa läkemedel.

Medel vid erektil dysfunktion: baserat på data för andra proteashämmare bör försiktighet iaktas när PDE5- inhibitorer (t ex sildenafil och vardenafil) förskrivs till patienter som behandlas med Agenerase. Samtidig administrering med Agenerase kan leda till väsentligt förhöjda plasmakoncentrationer av PDE5- inhibitorer och därmed relaterade biverkningar inkluderande hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.4).

Flutikasonpropionat (interaktion med ritonavir): I en klinisk studie där ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen administrerades samtidigt med 50 µg intranasalt flutikasonpropionat (4 gånger dagligen) under sju dagar till friska försökspersoner, ökade plasmanivåerna för flutikasonpropionat signifikant, medan nivåerna på det egna kortisoleet sänktes med ungefär 86% (90% konfidensintervall 82 – 89%). Större effekter kan förväntas då flutikasonpropionat inhaleras. Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via cytokrom P450 3A t.ex. budesonid. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Agenerase tillsammans med ritonavir och dessa glukokortikoider, såvida inte nytta överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan det behöva ske successivt under en längre period. Hur plasmanivån av ritonavir påverkas av en hög systemisk flutikasonexponering är ännu inte känt.

HMG-CoA reductasinhistorer: HMG-CoA reductasinhistorer såsom lovastatin och simvastatin, som i hög grad är beroende av CYP3A4 för sin metabolism, förväntas ge markant högre plasmakoncentrationer när de ges tillsammans med Agenerase. Eftersom ökade koncentrationer av HMG-CoA reductasinhistorer kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys rekommenderas att dessa läkemedel inte ges i kombination med Agenerase. Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A4 för sin metabolism. Vid användning tillsammans med Agenerase skall lägsta möjliga dos atorvastatin ges. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4 och interaktioner förväntas

inte med PIs. Om behandling med en HMG-CoA reductasinhämmare är indikerad rekommenderas pravastatin eller fluvastatin

Immunosuppressiva medel: Frekvent monitorering av koncentrationerna av immunosuppressiva medel rekommenderas tills nivåerna har stabiliserats, eftersom plasmakoncentrationen för ciklosporin, rapamycin och takrolimus kan öka vid samtidig användning med amprenavir (se avsnitt 4.3).

Midazolam: Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Administrering tillsammans med Agenerase med eller utan ritonavir kan orsaka kraftig ökning av koncentrationen av denna benzodiazepin. Interaktionsstudier med administrering av Agenerase tillsammans med benzodiazepiner har inte utförts. Baserat på data från andra CYP3A4-hämmare förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara signifikant högre när midazolam ges peroralt. Agenerase skall därför inte ges tillsammans med peroralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3), och försiktighet bör iaktas då Agenerase och parenteralt midazolam administreras tillsammans. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare antyder en möjlig ökning på 3-4 gånger av plasmanivåerna av midazolam. Om Agenerase ges med eller utan ritonavir administreras tillsammans med parenteralt midazolam skall detta göras inom intensivvården eller motsvarande där noggrann klinisk monitorering och lämplig medicinsk övervakning garanteras om andningsdepression och/eller förlängd sedation inträffar. Dosjustering av midazolam skall övervägas, speciellt om mer än en singeldos av midazolam administreras.

Metadon och opiatderivat: samtidig administrering av metadon och amprenavir resulterade i minskat C_{max} och AUC för den aktiva metadonenantiomeren (R) med 25 % respektive 13 %, medan C_{max} , AUC och C_{min} för den inaktiva metadonenantiomeren (S) minskade med 48 %, 40 % respektive 23 %. Patienten skall därför följas upp med avseende på opiatabstinenssymtom vid samtidig behandling med amprenavir och metadon, i synnerhet om ritonavir i lågdos också ges.

Vid jämförelse med en icke-matchad historisk kontrollgrupp medförde samtidig tillförsel av metadon och amprenavir en sänkning av AUC, C_{max} och C_{min} för amprenavir i serum på 30 %, 27 % respektive 25 %.

Med tanke på den begränsade tillförlitligheten av icke-matchade historiska kontroller kan för närvarande inga rekommendationer ges beträffande dosjustering av amprenavir vid samtidig behandling med metadon.

Orala antikoagulantia: Utökad kontroll av International Normalised Ratio rekommenderas, då Agenerase ges tillsammans med warfarin eller andra orala antikoagulantia, beroende på en möjlig minskning eller ökning av den antitrombotiska effekten (se avsnitt 4.4).

Steroider: östrogener och progesteroner kan interagera med amprenavir. Den information som för närvarande finns tillgänglig är dock inte tillräcklig för att avgöra på vilket sätt. Samtidigt intag av 0,035 mg etinylestradiol plus 1,0 mg noretisteron resulterade i en minskning av amprenavir AUC och C_{min} med 22 % respektive 20 % medan C_{max} förblev oförändrat. C_{min} för etinylestradiol ökade med 32 % medan AUC och C_{min} för noretisteron ökade med 18 % respektive 45 %. Till kvinnor i fertil ålder rekommenderas andra metoder för graviditetsprevention än p-piller.

Tricykliska antidepressiva: noggrann monitorering av effekt och biverkningar av tricykliska antidepressiva rekommenderas när de (t ex desipramin och nortriptylin) ges tillsammans med Agenerase (se avsnitt 4.4).

Paroxetin: paroxetins plasmakoncentrationer kan minskas signifikant när det ges tillsammans med amprenavir och ritonavir. Mekanismen för denna interaktion är okänd. Baserat på en tidigare jämförelse påverkades inte amprenavirs farmakokinetiska parametrar av paroxetin. Om paroxetin ska administreras samtidigt med Agenerase och ritonavir rekommenderas därför en dostitrering av paroxetin, baserad på en klinisk bedömning av det antidepressiva svaret. Dessutom bör patienter med stabil paroxetindos som påbörjar behandling med Agenerase och ritonavir kontrolleras avseende antidepressivt svar.

Andra substanser: amprenavir kan öka plasmakoncentrationerna av andra läkemedel. Detta gäller exempelvis klozapin, karbamazepin, cimetidin, dapson och loratadin.

Vissa substanser (t ex lidokain (systemiskt administrerat) och halofantrin) kan orsaka allvarliga biverkningar om de ges tillsammans med Agenerase. Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: : Det finns inte tillräckligt med data från användning av amprenavir under graviditet. Studier på djur har visat på reproduktivitetstoxicitet (se avsnitt 5.3) Den potentiella risken för människa är inte känd. Agenerase oral lösning bör inte användas under graviditet på grund av den potentiella risken för toxiska effekter på fostret från innehållet av propylenglykol (se avsnitt 4.3).

Amning: amprenavir-relaterad substans återfanns i mjölk hos lakterande råttor men det är inte känt om amprenavir utsöndras i human bröstmjölk. En reproduktionsstudie på dräktiga råttor som erhöll läkemedlet från tidpunkten för uterusimplantation fram till och med laktationsperioden, visade en långsammare ökning av kroppsvikten hos avkomman under digivningsperioden. I denna studie var den systemiska exponeringen hos moderdjuren i samma nivå som den man ser hos människor vid rekommenderad dosering. Den efterföljande utvecklingen hos avkomman visade inte någon påverkan på fertilitet och reproduktionsförmåga till följd av moderdjurens intag av amprenavir.

Därför rekommenderas att mödrar som erhåller Agenerase avstår från att amma. Dessutom rekommenderas att hivinfekterade kvinnor inte ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts rörande förmågan att köra bil eller sköta maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Säkerheten vid behandling med Agenerase har studerats i kontrollerade kliniska studier på vuxna och barn från 4 års ålder. I dessa studier har läkemedlet kombinerats med andra antiretrovirala substanser. Biverkningar som anses relaterade till användningen av amprenavir är symtom från magtarmkanalen, hudutslag och oral/perioral parestesi. Flertalet oönskade effekter som uppträtt under behandling med Agenerase har varit av lindrig till måttlig svårighetsgrad, uppträtt tidigt under behandlingen och sällan lett till att behandlingen behövts avbrytas. För många av dessa oönskade händelser är det svårt att avgöra om de är relaterade till Agenerase, till något annat läkemedel som används samtidigt för hivinfektionen eller till hivsjukdomen i sig.

Den biverkningsprofil som ses hos barn är likartad den man ser hos vuxna.

Biverkningar är listade nedan enligt MedDRA-databasens klassificering av organsystem och efter frekvens. Följande frekvensintervall används:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100 och <1/10
Mindre vanliga	≥1/1000 och <1/100
Sällsynta	≥1/10 000 och <1/1000

Frekvensintervallen för nedanstående biverkningar har baserats på data från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännande.

De flesta av biverkningarna nedan kommer från två kliniska prövningar (PROAB3001, PROAB3006) med PI-naiva patienter som fick Agenerase 1200 mg två gånger dagligen. Biverkningar (grad 2-4) som av prövarna rapporterades ha samband med prövningsläkemedlet och som inträffade hos >1% av patienterna är medtagna liksom onormala laboratorievärden (grad 3-4) som uppkommit under behandlingen. Notera att bakgrundsvärden i jämförelsegrupperna inte tagits med i beräkningen.

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Hyperkolesterolemi
Vanliga: Förhöjda triglycerider, förhöjt amylas, onormal fettfördelning
Mindre vanliga: Hyperglykemi

Förhöjda triglycerider, förhöjt amylas och hyperglykemi (grad 3-4) rapporterades huvudsakligen hos patienter med onormala ingångsvärden.

Förhöjningen av kolesterol var av grad 3-4.

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (lipodystrofi) hos hivpatienter, inkluderande minskning av perifert och facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering ("buffalo hump").

Symtom på onormal omfördelning av kroppsfett var ovanligt med amprenavir i PROAB3001. Bara ett fall ("buffalo hump") rapporterades bland 113 (<1%) antiretroviralt naiva personer som behandlades med amprenavir i kombination med lamivudin/zidovudin under i medeltal 36 veckor. I studien PROAB3006 rapporterades sju fall (3%) bland 245 NRTI-erfarna personer som behandlades med amprenavir och 27 (11%) av 241 personer som behandlades med indinavir, i kombination med olika NRTIs under i medeltal 56 veckor ($p < 0,001$).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metabola störningar såsom hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi (se avsnitt 4.4).

Psykiska störningar

Vanliga: Förändrat stämningsläge, depressiva besvär

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk
Vanliga: Oral/perioral parestesi, tremor, sömnstörningar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Diarré, illamående, flatulens, kräkningar
Vanliga: Buksmärtor, bukbesvär, dyspeptiska besvär, lös avföring

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda transaminaser
Mindre vanliga: Hyperbilirubinemi

Förhöjda transaminaser och hyperbilirubinemi (grad 3-4) rapporterades framför allt hos patienter med onormala ingångsvärden. Nästan alla personer med onormala leverfunktionsvärden var samtidigt infekterade med hepatit B eller C virus.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Utslag
Mindre vanliga: Angioödem
Sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Hudtslagen var oftast milda till måttliga, erytematösa eller makulopapulösa huderuptioner, med eller utan klåda. Vanligtvis uppträdde de under den andra behandlingsveckan och läkte spontant inom två veckor under fortsatt behandling med amprenavir. En högre frekvens av hudutslag rapporterades hos patienter som behandlades med amprenavir i kombination med efavirenz. Allvarliga eller livshotande hudreaktioner har också inträffat hos patienter som behandlats amprenavir (se avsnitt 4.4).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Förhöjda värden av CK, myalgi, myosit och sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats under behandling med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå (se avsnitt 4.4).

Den begränsade erfarenheten som finns av Agenerase oral lösning pekar på en likartad säkerhetsprofil som för Agenerase kapslar.

Hos PI-erfarna patienter som fick Agenerase kapslar 600 mg två gånger dagligen och låga doser ritonavir, 100 mg två gånger dagligen, var arten och frekvensen av biverkningar (grad 2-4) och avvikelser i laboratorievärden (grad 3/4) samma som de som observerats med enbart Agenerase, med undantag av förhöjda värden av triglycerider och förhöjda CPK-nivåer vilket var mycket vanligt hos patienter som fick Agenerase och låga doser ritonavir.

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data rörande överdosering med Agenerase. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symptomatisk terapi ges vid behov. Agenerase oral lösning innehåller stora mängder propylenglykol (se avsnitt 4.4). I fall av överdosering rekommenderas att man noga övervakar och korrigerar avvikelser i syra/bas status. Propylenglykol kan elimineras via hemodialys. Eftersom amprenavir har en hög proteinbindning, är det dock osannolikt att dialys har effekt då man önskar reducera plasmahalterna av amprenavir.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp; proteashämmare, ATC kod: J05A E05

Verkningsmekanism

Amprenavir är en kompetitiv hämmare av HIV-1-proteas. Amprenavir binds till den aktiva strukturen (active site) i HIV-1-proteas och förhindrar bildning av virala gag- och gag-polypolypeptidprekursorer. Detta resulterar i bildande av omogna icke-smittsamma viruspartiklar. Den antivirala aktiviteten *in vitro* beror på spårnivåer av amprenavir.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirala aktiviteten av amprenavir *in vitro* utvärderades mot HIV-1 IIIB hos både akut och kroniskt infekterade cellinjer av lymfoblaster (MT-4, CEM-CCRF, H9) och perifera blodlymfocyter. Koncentrationen av amprenavir för 50 %-ig hämning (IC_{50}) varierade från 0,012 till 0,08 μM hos akut infekterade celler och var 0,41 μM hos kroniskt infekterade celler (1 μM = 0,50 mikrogram/ml). Förhållandet mellan anti-HIV-1-aktivitet för amprenavir *in vitro* och hämning av HIV-1-replikation hos människa har inte fastställts.

Resistens

In vitro

HIV-1-isolat med minskad känslighet för amprenavir har selekterats under ”*in vitro* serial passage experiments”. Minskad känslighet för amprenavir har associerats med virus som utvecklat I50V- eller I84V- eller V32I+I47V- eller I54M-mutationer.

In vivo

a) ART-naiva eller PI-naiva patienter

(Observera att Agenerase inte är godkänt för behandling av ART-naiva eller PI-naiva patienter)

Olika behandlingsregimer har utvärderats i utvecklingsprogrammen för amprenavir/fosamprenavir med och utan samtidig administrering av ritonavir. Analys av prover från patienter med virologisk svikt från dessa behandlingsregimer definierade fyra huvudsakliga resistensvägar: V32I+I47V, I50V, I54L/M och I84V. Ytterligare observerade mutationer som kan bidra till resistens är: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V och I93L.

När ART-naiva patienter behandlades med de nuvarande godkända doseringarna av fosamprenavir/ritonavir observerades de beskrivna mutationerna mindre ofta, såsom är fallet för andra ritonavir-boostade PI-regimer. Av de 434 ART-naiva patienter som behandlades med fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen i studien ESS100732 utvecklade 16 patienter virologisk svikt vid vecka 48, 14 isolat blev genotypade. Tre av de 14 isolaten hade proteasresistensmutationer. En resistensmutation observerades i vart och ett av de 3 isolaten: K20K/R, I54I/L respektive I93I/L.

Genotypanalys av isolaten från 13 av 14 pediatrika patienter med virologisk svikt bland de 59 PI-naiva patienterna som inkluderats, visade resistensmönster liknande dem som sågs hos vuxna.

b) PI-erfarna patienter

Amprenavir

I studierna med tidigare PI-behandlade patienter, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen, i delstudierna A och B med 80 respektive 37 patienter), utvecklades följande mutationer hos patienter med virologisk svikt: 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 och I93L/M.

Fosamprenavir

I studierna med tidigare PI-behandlade patienter, APV30003 och uppföljningsstudie APV3005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen: n=107, utvecklades följande mutationer hos patienter med virologisk svikt under de 96 veckorna: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V och L90M.

I pediatrika studierna APV20003 och APV29005 behandlades 67 PI-erfarna patienter med fosamprenavir/ritonavir och av de 22 genotypade isolaten som uppvisat virologisk svikt fann man nio

patienter med proteasmutationer som uppkommit av behandlingen. Mutationsprofilerna var likande dem som beskrivs för PI-erfarna vuxna som behandlats med fosamprenavir/ritonavir.

Analys baserade på genotypisk resistenstestning

System för tolkning av genotyp kan användas för att uppskatta aktiviteten av amprenavir / ritonavir eller fosamprenavir / ritonavir hos individer med PI-resistenta isolat. Den nuvarande (juli 2006) ANRS AC-11 algoritmen för fosamprenavir / ritonavir definierar resistans som närvaro av mutationerna V32I+I47A/V, eller I50V, eller minst fyra mutationer bland följande: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V och L90M och är associerad med ökad fenotypisk resistens mot fosamprenavir med ritonavir liksom reducerad sannolikhet för virologiskt svar (resistens). För att kunna dra slutsatser beträffande relevansen av specifika mutationer eller mutationsmönster krävs tillgång till ytterligare data. Rekommendationen är att alltid konsultera aktuella tolkningssystem för utvärdering av resultat från resistenstester.

Analys baserade på fenotypisk resistenstestning

Kliniskt validerade system för tolkning av fenotyp kan användas tillsammans med genotypdata för att uppskatta aktiviteten av amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistenta isolat. Diagnostikföretag för resistenstestning har utvecklat kliniska fenotypiska gränsvärden för FPV/RTV som kan användas för att tolka resultat av resistenstester.

Korsresistens

HIV-1-isolat med minskad känslighet för amprenavir har selekterats under ”*in vitro* serial passage experiments”. Reducerad känslighet för amprenavir var associerat med virus som hade utvecklat mutationerna I50V eller I84V eller V32I+I47V eller I54M. Vart och ett av dessa fyra genetiska mönster, associerade med minskad känslighet för amprenavir, leder till viss korsresistens mot ritonavir. Känslighet för indinavir, nelfinavir och saquinavir kvarstår dock i allmänhet. Det finns för närvarande data på korsresistens mellan amprenavir och andra proteashämmare för alla de 4 resistensmönstren för fosamprenavir, endera ensamma eller i kombination med andra mutationer. Baserat på data från 25 antiviralt naiva patienter som inte svarade på behandling som innehöll fosamprenavir (en av dem visade vid baseline resistens mot lopinavir och saquinavir och en annan mot tipranavir) framkallar resistensmönstren som är associerade med amprenavir en begränsad korsresistens mot atazanavir/ritonavir (tre av 25 isolat), darunavir/ritonavir (fyra av 25 isolat), indinavir/ritonavir (en av 25 isolat), lopinavir/ritonavir (tre av 24 isolat), saquinavir (tre av 24 isolat) och tipranavir/ritonavir (fyra av 24 isolat). Omvänt bibehåller amprenavir aktivitet mot några isolat med resistens mot andra PIs, och denna bibehållna aktivitet torde bero på antal och typ av proteasresistensmutationer som finns i isolaten.

Antalet nyckelmutationer som medför resistens mot proteashämmare ökar markant ju längre tid en sviktande PI-innehållande behandlingsregim fortgår. Ett tidigt avbrytande av en sviktande behandling rekommenderas för att begränsa antalet mutationer. Dessa kan vara förödande för nästkommande behandling.

Det är osannolikt med korsresistens mellan amprenavir och hämmare av omvänt transkriptas (RT) uppträder, eftersom målenzymerna är olika.

Agenerase rekommenderas inte som monoterapi, eftersom snabb resistensutveckling då förväntas.

Klinisk erfarenhet:

PI-erfarna vuxna, boostrad Agenerase kapslar

Agenerase har visats vara effektivt i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen baserat på studie PRO30017, en randomiserad öppen studie, i vilken PI-erfarna vuxna med behandlingssvikt (virustal ≥ 1000 kopior/ml) antingen fick Agenerase (600 mg två gånger dagligen) i kombination med

ritonavir (100 mg två gånger dagligen) och nukleosidanaloger (NRTI) eller en standardbehandling ”standard of care” (SOC) PI, huvudsakligen boostrad med lågdos RTV.

Etthundrasextiotre (163) patienter med virus känsliga för Agenerase, behandlade med åtminstone en annan PI och åtminstone en NRTI inkluderades i PRO30017 substudie A. Den primära analysen utvärderade likvärdigheten av APV/r mot SOC PI-gruppen med hänsyn till den genomsnittliga tidsrelaterade förändringen från utgångsvärdet (AAUCMB) av virustal i plasma (HIV-1 RNA) i vecka 16 med en likvärdighetsmarginal på 0,4 log₁₀ kopior/ml.

Resultat vecka 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Behandlingsskillnad
<i>Karakteristika vid studiestart</i>			
Median HIV-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Median CD4 (celler/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Tidigare antal PI [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Antal primära PI mutationer, medelvärde ¹	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Tidigare antal NRTI [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Resultat^a</i>			
Plasma HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopior/ml) medelvärde	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plasma HIV-1 RNA under 400 kopior/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Intent To Treat (Exponerade) Population: Observerad analys

^b Medelvärde stratifierad skillnad

^c 95% konfidensintervall

¹ Primära mutationer definierades enligt IAS USA vid tidpunkten för originalanalysen 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Barn som tidigare genomgått omfattande behandling, ej boostrad Agenerase

Ej boostrad Agenerase har visats vara effektivt baserat på två kliniska studier som omfattade 288 hivinfekterade barn mellan 2-18 år, varav 152 var PI-erfarna. I studierna utvärderades Agenerase oral lösning och kapslar i doserna 15 mg/kg tre gånger dagligen, 20 mg/kg tre gånger dagligen, 20 mg/kg två gånger dagligen och 22,5 mg/kg två gånger dagligen, majoriteten fick dock 20 mg/kg två gånger dagligen. De som var minst 13 år och vägde minst 50 kg fick 1200 mg Agenerase två gånger dagligen. Låg dos ritonavir gavs inte samtidigt och majoriteten av de PI-erfarna individerna hade tidigare behandlats med åtminstone en (78%) eller två (42%) av de NRTIs som gavs tillsammans med

Agenerase. Vecka 48 hade ca 25% av patienterna HIV-1 RNA < 10 000 kopior/ml i plasma och 9% < 400 kopior/ml med en medianändring från baslinjevärdet av CD4+-celler på 26 celler/mm³ (n=74).

Baserat på dessa data skall den förväntade fördelen av ej boosterad Agenerase noggrant övervägas när behandlingen av PI-erfarna barn skall optimeras.

Effektdata av boosterad Agenerase hos barn saknas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: amprenavir absorberas snabbt och väl efter peroral administrering. På grund av att det saknas en godtagbar intravenös beredning för användning hos människa är den exakta biotillgängligheten inte känd. Cirka 90 % av en oralt given dos radioaktivt märkt amprenavir kunde återfinnas i urinen eller avföringen primärt som metaboliserat amprenavir. Efter peroral administrering är den genomsnittliga tiden till maximal serumkoncentration (t_{max}) av amprenavir 1-2 timmar för kapslarna och cirka 0,5-1 timme för den orala lösningen. En andra toppkoncentration i serum kan ses efter 10-12 timmar och kan vara tecken på antingen fördröjd absorption eller recirkulation i det enterohepatiska kretsloppet.

Vid terapeutiska doser (1200 mg två gånger dagligen) är den genomsnittliga maximala koncentrationen vid "steady-state" ($C_{max,ss}$) för amprenavir givet i kapslar 5,36 mikrog/ml (0,92-9,81) och minimum "steady-state" koncentration $C_{min,ss}$ är 0,28 mikrog/ml (0,12-0,51). Det genomsnittliga AUC över ett dosintervall på 12 timmar är 18,46 mikrog × tim/ml (3,02-32,95). Kapslarna med 50 respektive 150 mg amprenavir har visats vara bioekvivalenta vid samma totaldos. Biotillgängligheten för den orala lösningen är lägre än för kapslarna med AUC och C_{max} ca 14 % respektive 19 % lägre (se avsnitt 4.2).

Administrering av amprenavir tillsammans med föda resulterade visserligen i en reduktion av AUC på 25 % men hade ingen effekt på serumkoncentrationen av amprenavir 12 timmar efter dosintaget (C_{12}). Fastän födan påverkar såväl graden som hastigheten av absorptionen, påverkades inte dalkoncentrationen ($C_{min,ss}$) vid "steady-state".

Distribution: den skenbara distributionsvolymen är ca 430 l (6 l/kg vid en antagen kroppsvikt av 70 kg) vilket antyder en stor distributionsvolym med fri penetration av amprenavir in i vävnader utanför den systemiska cirkulationen. Koncentrationen amprenavir i cerebrospinalvätska är mindre än 1 % av koncentrationen i plasma.

Från *in vitro*-studier har man beräknat proteinbindningsgraden för amprenavir till ca 90 %. Amprenavir är huvudsakligen bundet till 'alfa₁ acid glycoprotein' (AAG) men också till albumin. Minskande koncentrationer av AAG har påvisats under antiretroviral behandling. Därvid minskar den totala koncentrationen av aktivt läkemedel i plasma. Sannolikt förändras dock inte mängden obundet amprenavir, vilket är den aktiva delen. Emedan de absoluta koncentrationerna av fritt aktivt läkemedel förblir konstanta fluktuerar under ett doseringsintervall vid "steady-state" andelen fritt aktivt läkemedel direkt med de totala koncentrationerna av aktivt läkemedel från $C_{max,ss}$ till $C_{min,ss}$. Detta resulterar i en fluktuerande skenbar distributionsvolym för "totalt aktivt läkemedel" men distributionsvolymen för fritt aktivt läkemedel varierar inte.

Kliniskt betydelsefulla interaktioner till följd av bortträngning från bindningsställen med läkemedel som huvudsakligen binds till AAG, observeras i regel inte. Interaktioner mellan amprenavir och andra läkemedel på grund av bortträngning från proteinbindningsställen är därför ytterst osannolika.

Metabolism: amprenavir metaboliseras huvudsakligen av levern med mindre än 3 % utsöndrat oförändrat i urinen. Den huvudsakliga metabolismvägen är via cytokrom P450 CYP3A4 enzymet. Amprenavir är substrat till och hämmar CYP3A4. Därför måste medicinska produkter som inducerar, hämmar eller utgör substrat till CYP3A4 användas med försiktighet när de tas samtidigt med Agenerase (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Elimination: halveringstiden i plasma för amprenavir varierar mellan 7,1 och 10,6 timmar. Vid upprepad peroral dosering (1200 mg två gånger dagligen) sker ingen nämnvärd ackumulering av aktivt läkemedel. Den huvudsakliga vägen för elimination av amprenavir är via levermetabolism med mindre än 3 % utsöndrat oförändrat i urinen. Ca 14 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen som metaboliter och oförändrat amprenavir och ca 75 % i feces.

Speciella patientgrupper:

Barn: hos barn (4 år och äldre) har liknande farmakokinetiska data för amprenavir noterats som hos vuxna. Doserna Agenerase 20 mg/kg två gånger dagligen och 15 mg/kg tre gånger dagligen gav upphov till liknande plasmakoncentrationer som dem som erhålls hos vuxna med doseringen 1200 mg två gånger dagligen. Den orala lösningen av amprenavir har 14 % lägre biotillgänglighet än kapslarna. Agenerase kapslar och Agenerase oral lösning är därför inte direkt utbytbara på milligram till milligrambasis.

Äldre: Amprenavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion: patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats särskilt. Mindre än 3 % av given dos amprenavir utsöndras oförändrad i urinen. Effekten av nedsatt njurfunktion på amprenavirs elimination bör därför vara minimal varför någon initial dosjustering inte bedöms nödvändig.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen är amprenavirs farmakokinetik signifikant förändrad. AUC ökade nästan trefaldigt hos patienter med måttlig nedsättning och fyrfaldigt hos patienter med kraftig nedsättning av leverfunktionen. Clearance minskade också på ett sätt som motsvarade ökningen av AUC. Agenerase oral lösning bör inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion eller leversvikt (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I långtidsstudier av karcinogenicitet med amprenavir förekom benigna hepatocellulära adenom vid hög dosering, (500 mg/kg/dag till möss respektive 750 mg/kg/dag till råttor av hankön). Exponeringen vid dessa dosnivåer motsvarar 2 x (möss) eller 3,8 x (råtta) den kliniska exponeringen vid behandling med enbart 1200 mg amprenavirbehandling 2 gånger/dag. Förändrade hepatocellulära foci sågs hos möss av hankön vid doser om 275 och 500 mg/kg/dag (åtminstone 2 gånger så högre än den kliniska exponeringen).

En högre incidens av hepatocellulära karcinom sågs hos mushannar i alla grupper som behandlades med amprenavir. Denna ökning var emellertid inte statistiskt signifikant med lämpliga test och ansågs inte vara relaterad till administreringen av amprenavir. Den bakomliggande mekanismen av de hepatocellulära adenom och karcinom som sågs i dessa studier har inte klarlagts och betydelsen av de observerade effekterna för människa är inte känd. Det finns emellertid vissa belägg från exponeringsdata på människa, både från kliniska prövningar och från användning efter godkännande, som tyder på att dessa fynd är av klinisk signifikans.

Amprenavir var inte mutagen eller genotoxiskt i olika *in vitro* eller *in vivo* genotoxicitetstester, inkluderande "bacterial reverse mutation" (Ames test), muslymfomtest, mikrokärntest på råttor och ett test på kromosomaberration utförd på humana lymfocyter.

I toxikologiska studier utförda på vuxna djur var de kliniskt betydelsefulla fynden huvudsakligen begränsade till störningar av lever- och magtarmfunktionen. Levertoxiciteten bestod av öknings av leverenzymerna, ökad levervikt samt mikroskopiska fynd inkluderande hepatocytnekros. Denna levertoxicitet kan man upptäcka vid kliniskt bruk genom att regelbundet mäta ASAT, ALAT och alkaliska fosfataser. Levertoxicitet av betydelse har man dock inte observerat hos patienter som behandlats med Agenerase i kliniska studier vare sig under eller efter avslutad behandling. Amprenavir påverkade inte fertiliteten.

Ingen lokal toxicitet eller sensibiliserande potential kunde påvisas i djurstudier, förutom viss lokal irritation vid administrering i ögat på kanin.

Toxicitetsstudier på unga djur behandlade från fyra dagars ålder visade en hög mortalitet hos både djuren i kontrollgruppen och hos dem som erhöll amprenavir. Dessa resultat antyder att unga djur saknar fullt utvecklade metabolismvägar som gör det möjligt för dem att utsöndra amprenavir eller andra kritiska komponenter i beredningen (t.ex. propylenglykol, PEG 400). Risken för anafylaktiska reaktioner till följd av PEG 400 kan heller inte uteslutas. Effekt och säkerhet av amprenavir hos barn yngre än 4 år har ännu inte visats i kliniska studier.

Inga större effekter noterades på den embryo-fetala utvecklingen när läkemedlet administrerades till dräktiga möss, kaniner och råttor. Vid systemiska plasmaexponeringar betydligt under (kanin) eller obetydligt över (råtta) dem som kan förväntas hos människa vid terapeutiska doser, sågs dock ett antal mindre förändringar såsom tymusförökning och mindre skelettförändringar vilka tyder på en fördröjning av utvecklingen. En dosberoende ökning av placentavikten upptäcktes hos kanin och råtta vilket kan peka på effekter på placentafunktionen. Fertila kvinnor som tar agenerase rekommenderas därför att tillämpa effektiva metoder för graviditetsprevention (t.ex. Barriärmetoder).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol, makrogol 400 (PEG 400), d-alfa tokoferyl polyetylen glykol 1000 succinat, acesulfamkalium, sackarinnatrium, natriumklorid, syntetiska smakämnen (druva/tuggummi), naturlig pepparmintsmak, mentol, citronsyra (vattenfri), natriumcitratdihydrat, renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C
Öppnad förpackning hållbar 14 dagar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit plastflaska av High Density Polyethylene (HDPE) innehållande 240 ml oral lösning. Ett dosmått (20 ml) är bipackat.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Storbritannien

8. NUMMER I GEMENSKAPSREGISTRET ÖVER LÄKEMEDEL

EU/1/00/148/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 oktober 2000

Datum för förnyat godkännande: 17 november 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida

<http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Mjuka kapslar

- Glaxo Operations UK Limited, i detta fall under namnet Glaxo Wellcome Operations Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, Storbritannien.
Tillverkningstillstånd utfärdat den 30 juni 1995 av Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Storbritannien.

Oral lösning

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNER FÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agenerase 50 mg kapslar, mjuka
Amprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje kapsel innehåller 50 mg amprenavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt innehåller glycerol, sorbitol E420 och propylenglykol
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

480 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs igenom bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

Tillslut förpackningen väl

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/148/001

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNER FÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agenerase 150 mg kapslar, mjuka
Amprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje kapsel innehåller 150 mg amprenavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt innehåller glycerol, sorbitol E420 och propylenglykol
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

240 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs igenom bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

Tillslut förpackningen väl

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/148/002

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agenerase 150 mg kapslar, mjuka
Amprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje kapsel innehåller 150 mg amprenavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt innehåller glycerol, sorbitol E420 och propylenglykol
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Förpackningen innehåller: Två burkar var och en innehållande 240 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs igenom bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C

Tillslut förpackningen väl

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/148/003

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agenerase 15 mg/ml oral lösning
Amprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

15 mg/ml amprenavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt innehåller propylenglykol, kalium och natrium
Se bipacksedel för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flaskan innehåller: 240 ml oral lösning amprenavir 15 mg/ml
Ett doseringsmått på 20 ml finns i förpackningen.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs igenom bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C

Öppnad flaska hållbar 15 dagar

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/148/004

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agenerase 15 mg/ml oral lösning
Amprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

15 mg/ml amprenavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt innehåller propylenglykol, kalium och natrium

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flaskan innehåller: 240 ml oral lösning amprenavir 15 mg/ml
Ett doseringsmått på 20 ml finns i förpackningen

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs igenom bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C

Öppnad flaska hållbar 15 dagar

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/148/004

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Agenerase 50 mg mjuka kapslar Amprenavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Agenerase är och vad det används för
2. Innan du tar Agenerase
3. Hur du tar Agenerase
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Agenerase ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD AGENERASE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS DET FÖR

Agenerase tillhör en grupp antivirala medel som kallas proteashämmare. Dessa mediciner används för att behandla infektioner förorsakade av humant immunbristvirus (HIV).

Agenerase används till HIV-1 infekterade vuxna och barn äldre än 4 år som tidigare behandlats med proteashämmare. Agenerase förskrivs för användning i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Din doktor kommer i normala fall säga till att Agenerase kapslar skall tas tillsammans med låga doser av ritonavir för att förstärka effekten. Valet av Agenerase baseras på resistenstester som din doktor kan ha gjort och på din tidigare behandling.

Fördelen med amprenavir förstärkt med ritonavir har inte visats på patienter som inte tidigare behandlats med proteashämmare.

2. INNAN DU TAR AGENERASE

Använd inte Agenerase

- om du är allergisk (överkänslig) för amprenavir eller för något av övriga ämnen i Agenerase.
- om du har en allvarlig leversjukdom (se 'Var särskilt försiktig med Agenerase').
- om du tar något av följande läkemedel
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergisymtom – dessa mediciner kan eventuellt fås utan recept)
 - pimozid (används för att behandla schizofreni)
 - cisaprid (används för att lindra vissa magproblem)
 - ergotderivat (används för att behandla huvudvärk)
 - rifampicin (används för att behandla tuberkulos)
 - amiodarone, kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm)
 - flekainid och propafenon (hjärtmediciner)
 - triazolam och peroralt (tas via munnen) midazolam används för att hjälpa dig sova och/eller lindra ångest
 - bepridil (används för behandling av högt blodtryck)

- om du tar något preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) då detta kan leda till att effekten av Agenerase uteblir (se 'Användning av andra mediciner').

Tala om för din läkare om du har någon av ovanstående åkommor eller tar något av läkemedlen som nämns ovan.

Var särskilt försiktig med Agenerase

Du kommer att behöva ta Agenerase varje dag. Agenerase hjälper till att hålla sjukdomen under kontroll, men botar inte hivinfektionen. Trots pågående behandling kan andra infektioner eller komplikationer till hivinfektionen uppkomma. Du bör därför ha regelbunden kontakt med din läkare. Sluta inte att ta din medicin utan att först ha talat med din läkare.

Om din doktor rekommenderat dig att ta Agenerase kapslar tillsammans med låga doser ritonavir, för att förstärka dess effekt, bör du läsa bipacksedeln för ritonavir noggrant innan du påbörjar behandlingen.

För närvarande saknas stöd för att kunna rekommendera användning av Agenerase hos barn yngre än 4 år. Det finns inte heller tillräckligt med information för att rekommendera användning av Agenerase kapslar tillsammans med ritonavir till barn 4 till 12 år gamla, eller till patienter som väger mindre än 50 kg.

Agenerase kan interagera med (påverka) andra mediciner som du tar, varför det är viktigt att du läser avsnittet "Användning av andra mediciner" innan du börjar ta denna medicin.

Du bör informera din läkare om alla medicinska tillstånd som du har eller har haft.

- Tala om för din doktor om du har eller har haft någon leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretrovirala medel löper en ökad risk att få allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Blodprov kan därför behöva tas för övervakning av leverfunktionen.
- Användning av Agenerase tillsammans med ritonavir har inte undersökts på patienter med leversjukdom. Om du har en allvarlig leversjukdom får du inte använda denna kombination.
- Agenerase kapslar (utan den förstärkande effekten av ritonavir) har undersökts på patienter med nedsatt leverfunktion. Om du har en leversjukdom och din doktor beslutar att använda Agenerase kapslar utan förstärkning (d v s utan ritonavir), kan dosen av Agenerase behöva justeras.
- Det finns rapporter om ökad blödningstendens hos patienter med hemofili (blödersjuka) som tar proteashämmare. Orsaken till detta är inte känd. Du kan behöva ytterligare faktor VIII-preparat för att kontrollera blödningsrisken.
- Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakta din läkare om du märker någon förändring av kroppsfettet.
- Hos vissa patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.
- Om du har något annat hälsoproblem, diskutera detta med din läkare.

Benproblem

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Behandling med Agenerase har inte visats minska smittorisken varför du fortfarande kan smitta vid sexuella kontakter eller via ditt blod. Du ska därför fortsätta vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för att förhindra detta.

Användning av andra mediciner

Innan du inleder behandling med Agenerase tala om för läkare eller apotek om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är **mycket viktigt** eftersom användning av vissa typer av mediciner samtidigt med Agenerase kan förstärka eller försvaga dessa läkemedels effekter. Detta kan i vissa fall ge upphov till allvarliga komplikationer.

Det finns vissa läkemedel som du **inte får ta** med Agenerase (se 'Ta inte Agenerase' för ytterligare information).

Agenerase kan interagera med vissa andra mediciner. Användning av följande mediciner samtidigt med Agenerase bör endast ske på uttalad läkarordination: bedövningsmedel (t ex lidokain), antibiotika (t ex rifabutin, klaritromycin, dapson och erytromycin), antimykotika dvs svampmedel (t ex ketokonazol och itrakonazol), malarialäkemedel (t ex halofantrin), läkemedel mot epilepsi (t ex karbamazepin, fenytoin och fenobarbital), kalciumantagonister (t ex amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin och verapamil), kolesterolsänkande medel (t ex atorvastatin, lovastatin, och simvastatin), läkemedel vid erektionsproblem (t ex sildenafil och vardenafil), icke-nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (t ex delavirdin, efavirenz och nevirapin), opioider (t ex metadon), hormoner som östrogener och progesteroner (t ex hormonella antikonceptionsmedel såsom p-piller), vissa glukokortikoider (t ex flutikasonpropionat och budesonid), tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex desipramin och nortriptylin), lungnande medel (t ex midazolam som ges som injektion), paroxetin och andra substanser (t ex klozapin och loratadin).

Om du samtidigt med Agenerase tar någon medicin som kan ge allvarliga biverkningar, såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliska antidepressiva, och warfarin, kan din läkare vilja ta ytterligare blodprover för att kunna minimera risken för allvarliga komplikationer.

Om du tar p-piller rekommenderas att medan du behandlas med Agenerase använder någon annan metod (t ex kondom) som skydd för oönskad graviditet. Samtidig behandling med Agenerase och p-piller kan medföra att du får en nedsatt effekt av Agenerase.

Intag av Agenerase med mat och dryck:

Agenerase kapslar skall sväljas hela tillsammans med vatten eller annan dryck. De kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Informera din läkare om du är gravid eller planerar att snart bli gravid. Det är inte fastställt om det är säkert att använda Agenerase under graviditet. Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Amning rekommenderas inte medan du tar Agenerase. Det rekommenderas att hivpositiva kvinnor inte ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts med Agenerase rörande förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Om Agenerase gör dig yr, använd då inga verktyg eller maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Agenerase

Kapslarna innehåller glycerol som i höga doser kan ge biverkningar. Glycerol kan ge upphov till huvudvärk, orolig mage och diarré.

Dessa kapslar innehåller sorbitol. Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Eftersom Agenerase kapslar innehåller vitamin E, bör ytterligare tillskott av vitamin E undvikas.

3. HUR DU TAR AGENERASE

Ta alltid Agenerase enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotek om du är osäker.

Om du behöver ta ett antacidum för att lindra besvär från magen eller om du tar ett läkemedel som innehåller ett antacidum (t ex didanosin) bör du ta det minst en timme innan eller minst en timme efter intaget av Agenerase. Annars kan effekten av Agenerase minskas.

- Agenerase kapslar sväljs hela med vatten eller annan dryck. Kapslarna kan tas med eller utan mat.
- *Vuxna och ungdomar (från 12 år som väger över 50 kg):* den vanliga dosen Agenerase kapslar är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Om din doktor anser att det är olämpligt att du tar ritonavir behöver dosen av Agenerase ökas (1200 mg två gånger dagligen).
- *Barn (4–12 år) och patienter som väger under 50 kg:* dosen beräknas av läkaren och baseras på din kroppsvikt. Den normala dosen Agenerase kapslar är 20 mg per kg kroppsvikt två gånger dagligen. Du bör inte ta mer än 2400 mg per dygn.

I vissa fall, när andra läkemedel ges samtidigt, kan läkaren behöva anpassa dosen Agenerase.

För att full effekt av Agenerase ska kunna erhållas är det mycket viktigt att du tar **hela** dygnsdosen som din läkare har ordinerat.

En oral lösning av Agenerase finns för barn eller vuxna som inte kan svälja kapslar.

Om du tar mera Agenerase än vad du borde

Om du tagit för stor dos Agenerase, bör du omedelbart kontakta din läkare eller farmaceut på apoteket för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Agenerase

Om du glömmet att ta en dos Agenerase, ta den så snart som möjligt. Fortsätt sedan att ta medicinen enligt föreskrift. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Agenerase:

Du får inte sluta ta Agenerase utan att fråga din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotek.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Agenerase orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar. De senare kan vara orsakade av Agenerase eller av andra mediciner som tas samtidigt för hivsjukdomen. Av denna anledning är det mycket viktigt att du informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.

Mycket vanliga biverkningar (dessa kan drabba mer än 10 av 100 patienter som behandlas)

- Huvudvärk, trötthetskänsla
- Diarré, sjukdomskänsla, kräkningar, gasbildning/uppkördhet
- Hudutslag (röda, upphöjda och kliande) – Ibland kan hudutslagen vara allvarliga och du kanske måste sluta ta denna medicin.
- Ökning av blodkolesterol (en typ av blodfett). Din läkare kommer att kontrollera dina blodfettvärden före och under behandlingen med Agenerase

Vanliga biverkningar (dessa kan drabba 1 till 10 patienter av 100 behandlade)

- Ökning av triglycerider (en typ av blodfett), förändring av kroppsformen på grund av omfördelning av fettvävnad.
- Nedstämdhet, depression, sömnsvårigheter, minskad aptit
- Stickningar eller domningskänsla på läpparna och i munnen, okontrollerade rörelser
- Smärta, obehag eller överskott av syra i magsäcken, lös avföring
- Ökning av enzymer som kallas transaminaser och produceras i levern, ökning av ett enzym som kallas amylas och produceras i bukspottkörteln

Mindre vanliga biverkningar (dessa kan drabba mindre än 1 av 100 patienter som behandlas)

- Ökning av blodsocker. Din läkare kommer att kontrollera dina blodsockervärden före och under behandlingen med Agenerase.
- Ökning i blodet av en substans som kallas bilirubin
- Svullnad av ansiktet, läpparna och tungan (angioödem)

Sällsynta biverkningar (dessa kan drabba 1 av 1000 behandlade patienter)

- En allvarlig eller livshotande hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andra möjliga effekter

Från patienter med hemofili (blödarsjuka) typ A och B finns det rapporter om ökad blödningsrisk under behandling med proteashämmare. Skulle detta drabba dig, kontakta omedelbart din läkare.

Det finns rapporter om smärta, ömhet eller svaghet i muskler, särskilt i samband med antiretroviral behandling som innehåller proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys).

Antiretroviral kombinationsbehandling kan ge upphov till en ändring av kroppsformen på grund av förändrad fettfördelning. Exempel på sådana förändringar är förlust av fett från ben, armar och ansikte, ökad fettinlagring i buken och andra inre organ, bröstförstoring och fettansamlingar i nacke/axlar ('buffalo hump'). Orsaken till och långtidsffekterna av dessa tillstånd är för närvarande ej kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka förhöjning av mjölksyra och socker i blodet, hyperlipidemi (ökad mängd fetter i blodet) och insulinresistens.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR AGENERASE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30° C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga på apoteket hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är amprenavir.
Varje kapsel Agenerase innehåller 50 mg amprenavir.

Övriga innehållsämnen är d-alfa tokoferyl polyetylen glykol 1000 succinat (TPGS), makrogol 400 (polyetylen glykol 400) och propylenglykol. Kapselhöljet innehåller gelatin, glycerol, d-sorbitol och ”sorbitanlösning”, titandioxid och röd färg för kapseltryck.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Agenerase 50 mg mjuka kapslar tillhandahålls i plastburkar som innehåller 480 mjuka kapslar. Dessa kapslar är avlånga ogenomskinliga, krämfärgade och märkta med koden GX CC1.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Storbritannien

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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
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

Denna bipacksedel godkändes senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Agenerase 150 mg mjuka kapslar Amprenavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Agenerase är och vad det används för
2. Innan du använder Agenerase
3. Hur du tar Agenerase
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Agenerase ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD AGENERASE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Agenerase tillhör en grupp antivirala medel som kallas proteashämmare. Dessa mediciner används för att behandla infektioner förorsakade av humant immunbristvirus (HIV).

Agenerase används till HIV-1 infekterade vuxna och barn äldre än 4 år som tidigare behandlats med proteashämmare. Agenerase förskrivs för användning i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Din doktor kommer i normala fall säga till att Agenerase kapslar skall tas tillsammans med låga doser av ritonavir för att förstärka effekten. Valet av Agenerase baseras på resistenstester som din doktor kan ha gjort och på din tidigare behandling.

Fördelen med amprenavir förstärkt med ritonavir har inte visats på patienter som inte tidigare behandlats med proteashämmare.

2. INNAN DU TAR AGENERASE

Använd inte Agenerase

- om du är allergisk (överkänslig) för amprenavir eller för något av övriga ämnen i Agenerase.
- om du har en allvarlig leversjukdom (se 'Var särskilt försiktig med Agenerase').
- om du tar något av följande läkemedel
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergisymtom – dessa mediciner kan eventuellt fås utan recept)
 - pimozid (används för att behandla schizofreni)
 - cisaprid (används för att lindra vissa magproblem)
 - ergotderivat (används för att behandla huvudvärk)
 - rifampicin (används för att behandla tuberkulos)
 - amiodarone, kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm)
 - flekainid och propafenon (hjärtmediciner)
 - triazolam och peroralt (tas via munnen) midazolam används för att hjälpa dig sova och/eller lindra ångest
 - bepridil (används för behandling av högt blodtryck)

- om du tar något preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) då detta kan leda till att effekten av Agenerase uteblir (se 'Användning av andra mediciner').

Tala om för din läkare om du har någon av ovanstående åkommor eller tar något av läkemedlen som nämns ovan.

Var särskilt försiktig med Agenerase

Du kommer att behöva ta Agenerase varje dag. Agenerase hjälper till att hålla sjukdomen under kontroll, men botar inte hivinfektionen. Trots pågående behandling kan andra infektioner eller komplikationer till hivinfektionen uppkomma. Du bör därför ha regelbunden kontakt med din läkare. Sluta inte att ta din medicin utan att först ha talat med din läkare.

Om din doktor rekommenderat dig att ta Agenerase kapslar tillsammans med låga doser ritonavir, för att förstärka dess effekt, bör du läsa bipacksedeln för ritonavir noggrant innan du påbörjar behandlingen.

För närvarande saknas stöd för att kunna rekommendera användning av Agenerase hos barn yngre än 4 år. Det finns inte heller tillräckligt med information för att rekommendera användning av Agenerase kapslar tillsammans med ritonavir till barn 4 till 12 år gamla, eller till patienter som väger mindre än 50 kg.

Agenerase kan interagera med (påverka) andra mediciner som du tar, varför det är viktigt att du läser avsnittet "Användning av andra mediciner" innan du börjar ta denna medicin.

Du bör informera din läkare om alla medicinska tillstånd som du har eller har haft.

- Tala om för din doktor om du har eller har haft någon leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretrovirala medel löper en ökad risk att få allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Blodprov kan därför behöva tas för övervakning av leverfunktionen.
- Användning av Agenerase tillsammans med ritonavir har inte undersökts på patienter med leversjukdom. Om du har en allvarlig leversjukdom får du inte använda denna kombination.
- Agenerase kapslar (utan den förstärkande effekten av ritonavir) har undersökts på patienter med nedsatt leverfunktion. Om du har en leversjukdom och din doktor beslutar att använda Agenerase kapslar utan förstärkning (d v s utan ritonavir), kan dosen av Agenerase behöva justeras.
- Det finns rapporter om ökad blödningstendens hos patienter med hemofili (blödersjuka) som tar proteashämmare. Orsaken till detta är inte känd. Du kan behöva ytterligare faktor VIII-preparat för att kontrollera blödningsrisken.
- Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakta din läkare om du märker någon förändring av kroppsfettet.
- Hos vissa patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvår, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.
- Om du har något annat hälsoproblem, diskutera detta med din läkare.

Benproblem

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Behandling med Agenerase har inte visats minska smittorisken varför du fortfarande kan smitta vid sexuella kontakter eller via ditt blod. Du ska därför fortsätta vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för att förhindra detta.

Användning av andra läkemedel

Innan du inleder behandling med Agenerase tala om för läkare eller apotek om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är **mycket viktigt** eftersom användning av vissa typer av mediciner samtidigt med Agenerase kan förstärka eller försvaga dessa läkemedels effekter. Detta kan i vissa fall ge upphov till allvarliga komplikationer.

Det finns vissa läkemedel som du **inte får ta** med Agenerase (se 'Ta inte Agenerase' för ytterligare information).

Agenerase kan interagera med vissa andra mediciner. Användning av följande mediciner samtidigt med Agenerase bör endast ske på uttalad läkarordination: bedövningsmedel (t ex lidokain), antibiotika (t ex rifabutin, klaritromycin, dapson och erytromycin), antimykotika dvs svampmedel (t ex ketokonazol och itraconazol), malarialäkemedel (t ex halofantrin), läkemedel mot epilepsi (t ex karbamazepin, fenytoin och fenobarbital), kalciumantagonister (t ex amlodipin diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin och nimodipin, nisoldipin och verapamil), kolesterolsänkande medel (t ex atorvastatin, lovastatin, och simvastatin), läkemedel vid erektionsproblem (t ex sildenafil och vardenafil), icke-nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (t ex delavirdin, efavirenz, nevirapin och delavirdin), opioider (t ex metadon), hormoner som östrogener och progesteroner (t ex hormonella antikonceptionsmedel såsom p-piller), vissa glukokortikoider (t ex flutikasonpropionat och budesonid) tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex desipramin och nortriptylin), lungnande medel (t ex midazolam som ges som injektion), paroxetin och andra substanser (t ex klozapin och loratadin).

Om du samtidigt med Agenerase tar någon medicin som kan ge allvarliga biverkningar, såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliska antidepressiva, och warfarin, kan din läkare vilja ta ytterligare blodprover för att kunna minimera risken för allvarliga komplikationer.

Om du tar p-piller rekommenderas att medan du behandlas med Agenerase använder någon annan metod (t ex kondom) som skydd för önskad graviditet. Samtidig behandling med Agenerase och p-piller kan medföra att du får en nedsatt effekt av Agenerase.

Intag av Agenerase med mat och dryck:

Agenerase kapslar skall sväljas hela tillsammans med vatten eller annan dryck. De kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Informera din läkare om du är gravid eller planerar att snart bli gravid. Det är inte fastställt om det är säkert att använda Agenerase under graviditet. Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Amning rekommenderas inte medan du tar Agenerase. Det rekommenderas att hivpositiva kvinnor inte ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts med Agenerase rörande förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Om Agenerase gör dig yr, använd då inga verktyg eller maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Agenerase

Kapslarna innehåller glycerol som i höga doser kan ge biverkningar. Glycerol kan ge upphov till huvudvärk, orolig mage och diarré.

Dessa kapslar innehåller sorbitol. Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Eftersom Agenerase kapslar innehåller vitamin E, bör ytterligare tillskott av vitamin E undvikas.

3. HUR DU TAR AGENERASE

Ta alltid Agenerase enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotek om du är osäker.

Om du behöver ta ett antacidum för att lindra besvär från magen eller om du tar ett läkemedel som innehåller ett antacidum (t ex didanosin) bör du ta det minst en timme innan eller minst en timme efter intaget av Agenerase. Annars kan effekten av Agenerase minskas.

- Agenerase kapslar sväljs hela med vatten eller annan dryck. Kapslarna kan tas med eller utan mat.
- *Vuxna och ungdomar (från 12 år som väger över 50 kg):* den vanliga dosen Agenerase kapslar är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Om din doktor anser att det är olämpligt att du tar ritonavir behöver dosen av Agenerase ökas (1200 mg två gånger dagligen).
- *Barn (4–12 år) och patienter som väger under 50 kg:* dosen beräknas av läkaren och baseras på din kroppsvikt. Den normala dosen Agenerase kapslar är 20 mg per kg kroppsvikt två gånger dagligen. Du bör inte ta mer än 2400 mg per dygn.

I vissa fall, när andra läkemedel ges samtidigt, kan läkaren behöva anpassa dosen Agenerase.

För att full effekt av Agenerase ska kunna erhållas är det mycket viktigt att du tar **hela** dygnsdosen som din läkare har ordinerat.

En oral lösning av Agenerase finns för barn eller vuxna som inte kan svälja kapslar.

Om du tar mera Agenerase än vad du borde

Om du tagit för stor dos Agenerase, bör du omedelbart kontakta din läkare eller farmaceut på apoteket för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Agenerase

Om du glömmet att ta en dos Agenerase, ta den så snart som möjligt. Fortsätt sedan att ta medicinen enligt föreskrift. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Agenerase:

Du får inte sluta ta Agenerase utan att fråga din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotek.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Agenerase orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar. De senare kan vara orsakade av Agenerase eller av andra mediciner som tas samtidigt för hivsjukdomen. Av denna anledning är det mycket viktigt att du informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.

Mycket vanliga biverkningar (dessa kan drabba mer än 10 av 100 patienter som behandlas)

- Huvudvärk, trötthetskänsla
- Diarré, sjukdomskänsla, kräkningar, gasbildning/uppkördhet
- Hudutslag (röda, upphöjda och kliande) – Ibland kan hudutslagen vara allvarliga och du kanske måste sluta ta denna medicin.
- Ökning av blodkolesterol (en typ av blodfett). Din läkare kommer att kontrollera dina blodfettvärden före och under behandlingen med Agenerase.

Vanliga biverkningar (dessa kan drabba 1 till 10 patienter av 100 behandlade)

- Ökning av triglycerider (en typ av blodfett), förändring av kroppsformen på grund av omfördelning av fettvävnad.
- Nedstämdhet, depression, sömnsvårigheter, minskad aptit
- Stickningar eller domningskänsla på läpparna och i munnen, okontrollerade rörelser
- Smärta, obehag eller överskott av syra i magsäcken, lös avföring
- Ökning av enzymer som kallas transaminaser och produceras i levern, ökning av ett enzym som kallas amylas och produceras i bukspottkörteln

Mindre vanliga biverkningar (dessa kan drabba mindre än 1 av 100 patienter som behandlas)

- Ökning av blodsocker. Din läkare kommer att kontrollera dina blodsockervärden före och under behandlingen med Agenerase.
- Ökning i blodet av en substans som kallas bilirubin
- Svullnad av ansiktet, läpparna och tungan (angioödem)

Sällsynta biverkningar (dessa kan drabba 1 av 1000 behandlade patienter)

- En allvarlig eller livshotande hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andra möjliga effekter

Från patienter med hemofili (blödarsjuka) typ A och B finns det rapporter om ökad blödningsrisk under behandling med proteashämmare. Skulle detta drabba dig, kontakta omedelbart din läkare.

Det finns rapporter om smärta, ömhet eller svaghet i muskler, särskilt i samband med antiretroviral behandling som innehåller proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys).

Antiretroviral kombinationsbehandling kan ge upphov till en ändring av kroppsformen på grund av förändrad fettfördelning. Exempel på sådana förändringar är förlust av fett från ben, armar och ansikte, ökad fettinlagring i buken och andra inre organ, bröstförstoring och fettansamlingar i nacke/axlar ('buffalo hump'). Orsaken till och långtidsffekterna av dessa tillstånd är för närvarande ej kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka förhöjning av mjölksyra och socker i blodet, hyperlipidemi (ökad mängd fetter i blodet) och insulinresistens.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR AGENERASE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga på apoteket hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är amprenavir.

Varje kapsel Agenerase innehåller 150 mg amprenavir

Övriga innehållsämnen är d-alfa tokoferyl polyetylen glykol 1000 succinat (TPGS), makrogol 400 (polyetylen glykol 400) och propylenglykol. Kapselskalet innehåller gelatin, glycerol, d-sorbitol och ”sorbitanlösning”, titandioxid och röd färg för kapseltryck.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Agenerase 150 mg mjuka kapslar tillhandahålls i plastburkar som innehåller 240 mjuka kapslar. Dessa kapslar är avlånga ogenomskinliga, krämfärgade och märkta med koden GX CC2.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Storbritannien

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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
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

Denna bipacksedel godkändes senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Agenerase 150 mg mjuka kapslar Amprenavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Agenerase är och vad det används det för
2. Innan du tar Agenerase
3. Hur du tar Agenerase
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Agenerase ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD AGENERASE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Agenerase tillhör en grupp antivirala medel som kallas proteashämmare. Dessa mediciner används för att behandla infektioner förorsakade av humant immunbristvirus (HIV).

Agenerase används till HIV-1 infekterade vuxna och barn äldre än 4 år som tidigare behandlats med proteashämmare. Agenerase förskrivs för användning i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Din doktor kommer i normala fall säga till att Agenerase kapslar skall tas tillsammans med låga doser av ritonavir för att förstärka effekten. Valet av Agenerase baseras på resistenstester som din doktor kan ha gjort och på din tidigare behandling.

Fördelen med amprenavir förstärkt med ritonavir har inte visats på patienter som inte tidigare behandlats med proteashämmare.

2. INNAN DU TAR AGENERASE

Använd inte Agenerase

- om du är allergisk (överkänslig) för amprenavir eller för något av övriga ämnen i Agenerase.
- om du har en allvarlig leversjukdom (se 'Var särskilt försiktig med Agenerase').
- om du tar något av följande läkemedel
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergisymtom – dessa mediciner kan eventuellt fås utan recept)
 - pimozid (används för att behandla schizofreni)
 - cisaprid (används för att lindra vissa magproblem)
 - ergotderivat (används för att behandla huvudvärk)
 - rifampicin (används för att behandla tuberkulos)
 - amiodarone, kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm)
 - flekainid och propafenon (hjärtmediciner)
 - triazolam och peroralt (tas via munnen) midazolam används för att hjälpa dig sova och/eller lindra ångest
 - bepridil (används för behandling av högt blodtryck)

- om du tar något preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) då detta kan leda till att effekten av Agenerase uteblir (se 'Användning av andra mediciner').

Tala om för din läkare om du har någon av ovanstående åkommor eller tar något av läkemedlen som nämns ovan.

Var särskilt försiktig med Agenerase

Du kommer att behöva ta Agenerase varje dag. Agenerase hjälper till att hålla sjukdomen under kontroll, men botar inte hivinfektionen. Trots pågående behandling kan andra infektioner eller komplikationer till hivinfektionen uppkomma. Du bör därför ha regelbunden kontakt med din läkare. Sluta inte att ta din medicin utan att först ha talat med din läkare.

Om din doktor rekommenderat dig att ta Agenerase kapslar tillsammans med låga doser ritonavir, för att förstärka dess effekt, bör du läsa bipacksedeln för ritonavir noggrant innan du påbörjar behandlingen.

För närvarande saknas stöd för att kunna rekommendera användning av Agenerase hos barn yngre än 4 år. Det finns inte heller tillräckligt med information för att rekommendera användning av Agenerase kapslar tillsammans med ritonavir till barn 4 till 12 år gamla, eller till patienter som väger mindre än 50 kg.

Agenerase kan interagera med (påverka) andra mediciner som du tar, varför det är viktigt att du läser avsnittet "Användning av andra mediciner" innan du börjar ta denna medicin.

Du bör informera din läkare om alla medicinska tillstånd som du har eller har haft.

- Tala om för din doktor om du har eller har haft någon leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretrovirala medel löper en ökad risk att få allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Blodprov kan därför behöva tas för övervakning av leverfunktionen.
- Användning av Agenerase tillsammans med ritonavir har inte undersökts på patienter med leversjukdom. Om du har en allvarlig leversjukdom får du inte använda denna kombination.
- Agenerase kapslar (utan den förstärkande effekten av ritonavir) har undersökts på patienter med nedsatt leverfunktion. Om du har en leversjukdom och din doktor beslutar att använda Agenerase kapslar utan förstärkning (d v s utan ritonavir), kan dosen av Agenerase behöva justeras.
- Det finns rapporter om ökad blödningstendens hos patienter med hemofili (blödersjuka) som tar proteashämmare. Orsaken till detta är inte känd. Du kan behöva ytterligare faktor VIII-preparat för att kontrollera blödningsrisken.
- Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakta din läkare om du märker någon förändring av kroppsfettet.
- Hos vissa patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.
- Om du har något annat hälsoproblem, diskutera detta med din läkare.

Benproblem

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Behandling med Agenerase har inte visats minska smittorisken varför du fortfarande kan smitta vid sexuella kontakter eller via ditt blod. Du ska därför fortsätta vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för att förhindra detta.

Användning av andra mediciner

Innan du inleder behandling med Agenerase tala om för läkare eller apotek om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är **mycket viktigt** eftersom användning av vissa typer av mediciner samtidigt med Agenerase kan förstärka eller försvaga dessa läkemedels effekter. Detta kan i vissa fall ge upphov till allvarliga komplikationer.

Det finns vissa läkemedel som du **inte får ta** med Agenerase (se 'Ta inte Agenerase' för ytterligare information).

Agenerase kan interagera med vissa andra mediciner. Användning av följande mediciner samtidigt med Agenerase bör endast ske på uttalad läkarordination: bedövningsmedel (t ex lidokain), antibiotika (t ex rifabutin, klaritromycin, dapson och erytromycin), antimykotika dvs svampmedel (t ex ketokonazol och itrakonazol), malarialäkemedel (t ex halofantrin), läkemedel mot epilepsi (t ex karbamazepin, fenytoin och fenobarbital), kalciumantagonister (t ex amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin och verapamil), kolesterolsänkande medel (t ex atorvastatin, lovastatin, och simvastatin), läkemedel vid erektionsproblem (t ex sildenafil och vardenafil), icke-nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (t ex delavirdin, efavirenz och nevirapin), opioider (t ex metadon), hormoner som östrogener och progesteroner (t ex hormonella antikonceptionsmedel såsom p-piller), vissa glukokortikoider (t ex flutikasonpropionat och budesonid), tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex desipramin och nortriptylin), lungnande medel (t ex midazolam som ges som injektion), paroxetin och andra substanser (t ex klozapin och loratadin).

Om du samtidigt med Agenerase tar någon medicin som kan ge allvarliga biverkningar, såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliska antidepressiva, och warfarin, kan din läkare vilja ta ytterligare blodprover för att kunna minimera risken för allvarliga komplikationer.

Om du tar p-piller rekommenderas att medan du behandlas med Agenerase använder någon annan metod (t ex kondom) som skydd för oönskad graviditet. Samtidig behandling med Agenerase och p-piller kan medföra att du får en nedsatt effekt av Agenerase.

Intag av Agenerase med mat och dryck:

Agenerase kapslar skall sväljas hela tillsammans med vatten eller annan dryck. De kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Informera din läkare om du är gravid eller planerar att snart bli gravid. Det är inte fastställt om det är säkert att använda Agenerase under graviditet. Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Amning rekommenderas inte medan du tar Agenerase. Det rekommenderas att hivpositiva kvinnor inte ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts med Agenerase rörande förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Om Agenerase gör dig yr, använd då inga verktyg eller maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Agenerase

Kapslarna innehåller glycerol som i höga doser kan ge biverkningar. Glycerol kan ge upphov till huvudvärk, orolig mage och diarré.

Dessa kapslar innehåller sorbitol. Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Eftersom Agenerase kapslar innehåller vitamin E, bör ytterligare tillskott av vitamin E undvikas.

3. HUR DU TAR AGENERASE

Ta alltid Agenerase enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotek om du är osäker.

Om du behöver ta ett antacidum för att lindra besvär från magen eller om du tar ett läkemedel som innehåller ett antacidum (t ex didanosin) bör du ta det minst en timme innan eller minst en timme efter intaget av Agenerase. Annars kan effekten av Agenerase minska.

- Agenerase kapslar sväljs hela med vatten eller annan dryck. Kapslarna kan tas med eller utan mat.
- *Vuxna och ungdomar (från 12 år som väger över 50 kg):* den vanliga dosen Agenerase kapslar är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen, i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Om din doktor anser att det är olämpligt att du tar ritonavir behöver dosen av Agenerase ökas (1200 mg två gånger dagligen).
- *Barn (4–12 år) och patienter som väger under 50 kg:* dosen beräknas av läkaren och baseras på din kroppsvikt. Den normala dosen Agenerase kapslar är 20 mg per kg kroppsvikt två gånger dagligen. Du bör inte ta mer än 2400 mg per dygn.

I vissa fall, när andra läkemedel ges samtidigt, kan läkaren behöva anpassa dosen Agenerase.

För att full effekt av Agenerase ska kunna erhållas är det mycket viktigt att du tar **hela** dygnsdosen som din läkare har ordinerat.

En oral lösning av Agenerase finns för barn eller vuxna som inte kan svälja kapslar.

Om du använder mera Agenerase än vad du borde

Om du tagit för stor dos Agenerase, bör du omedelbart kontakta din läkare eller farmaceut på apoteket för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Agenerase

Om du glömmet att ta en dos Agenerase, ta den så snart som möjligt. Fortsätt sedan att ta medicinen enligt föreskrift. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Agenerase:

Du **får inte** sluta ta Agenerase utan att fråga din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotek.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Agenerase orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar. De senare kan vara orsakade av Agenerase eller av andra mediciner som tas samtidigt för hivsjukdomen. Av denna anledning är det mycket viktigt att du informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.

Mycket vanliga biverkningar (dessa kan drabba mer än 10 av 100 patienter som behandlas)

- Huvudvärk, trötthetskänsla
- Diarré, sjukdomskänsla, kräkningar, gasbildning/uppkördhet

- Hudutslag (röda, upphöjda och kliande) – Ibland kan hudutslagen vara allvarliga och du kanske måste sluta ta denna medicin.
- Ökning av blodkolesterol (en typ av blodfett). Din läkare kommer att kontrollera dina blodfettnivåer före och under behandlingen med Agenerase.

Vanliga biverkningar (dessa kan drabba 1 till 10 patienter av 100 behandlade)

- Ökning av triglycerider (en typ av blodfett), förändring av kroppsformen på grund av omfördelning av fettvävnad.
- Nedstämdhet, depression, sömnsvårigheter, minskad aptit
- Stickningar eller domningskänsla på läpparna och i munnen, okontrollerade rörelser
- Smärta, obehag eller överskott av syra i magsäcken, lös avföring
- Ökning av enzymer som kallas transaminaser och produceras i levern, ökning av ett enzym som kallas amylas och produceras i bukspottkörteln

Mindre vanliga biverkningar (dessa kan drabba mindre än 1 av 100 patienter som behandlas)

- Ökning av blodsocker. Din läkare kommer att kontrollera dina blodsockernivåer före och under behandlingen med Agenerase.
- Ökning i blodet av en substans som kallas bilirubin
- Svullnad av ansiktet, läpparna och tungan (angioödem)

Sällsynta biverkningar (dessa kan drabba 1 av 1000 behandlade patienter)

- En allvarlig eller livshotande hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andra möjliga effekter

Från patienter med hemofili (blödarsjuka) typ A och B finns det rapporter om ökad blödningsrisk under behandling med proteashämmare. Skulle detta drabba dig, kontakta omedelbart din läkare.

Det finns rapporter om smärta, ömhet eller svaghet i muskler, särskilt i samband med antiretroviral behandling som innehåller proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys).

Antiretroviral kombinationsbehandling kan ge upphov till en ändring av kroppsformen på grund av förändrad fettfördelning. Exempel på sådana förändringar är förlust av fett från ben, armar och ansikte, ökad fettilagring i buken och andra inre organ, bröstförstoring och fettansamlingar i nacke/axlar ('buffalo hump'). Orsaken till och långtidsffekterna av dessa tillstånd är för närvarande ej kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka förhöjning av mjölksyra och socker i blodet, hyperlipidemi (ökad mängd fetter i blodet) och insulinresistens.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR AGENERASE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga på apoteket hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är amprenavir.
Varje kapsel Agenerase innehåller 150 mg amprenavir

Övriga innehållsämnen är d-alfa tokoferyl polyetylglykol 1000 succinat (TPGS), makrogol 400 (polyetylglykol 400) och propylenglykol. Kapselskalet innehåller gelatin, glycerol, d-sorbitol och ”sorbitanlösning”, titandioxid och röd färg för kapseltryck.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Agenerase 150 mg mjuka kapslar tillhandahålls i en förpackning med två plastburkar som vardera innehåller 240 kapslar. Dessa kapslar är avlånga ogenomskinliga, krämfärgade och märkta med koden GX CC2.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Storbritannien

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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
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

Denna bipacksedel godkändes senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Agenerase 15 mg/ml oral lösning Amprenavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Agenerase är och vad det används det för
2. Innan du tar Agenerase
3. Hur du tar Agenerase
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Agenerase ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD AGENERASE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Agenerase tillhör en grupp antivirala medel som kallas proteashämmare. Dessa mediciner används för att behandla infektioner förorsakade av humant immunbristvirus (HIV).

Agenerase används till HIV-1 infekterade vuxna och barn äldre än 4 år som tidigare behandlats med proteashämmare. Agenerase förskrivs för användning i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Valet av Agenerase baseras på resistenstester som din doktor kan ha gjort och på din tidigare behandling.

Fördelen med Agenerase oral lösning förstärkt med ritonavir har inte visats varken för dem som inte tidigare behandlats med proteashämmare eller för dem som har behandlats med erfarenhet av proteashämmare.

Du bör övergå till Agenerase kapslar så snart det är möjligt att svälja dem.

2. INNAN DU TAR AGENERASE

Använd inte Agenerase

- om du är allergisk (överkänslig) för amprenavir eller för n-ågot av övriga ämnen i Agenerase.
- om du tar något av följande läkemedel
 - astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergisymtom – dessa mediciner kan eventuellt fås utan recept)
 - pimozid (används för att behandla schizofreni)
 - cisaprid (används för att lindra vissa magproblem)
 - ergotderivat (används för att behandla huvudvärk)
 - rifampicin (används för att behandla tuberkulos)
 - amiodarone, kinidin (används för att behandla onormal hjärtrytm)
 - triazolam och peroralt (tas via munnen) midazolam används för att hjälpa dig sova och / eller lindra ångest
 - bepridil (används för behandling av högt blodtryck)

- om du tar något preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) då detta kan leda till att effekten av Agenerase uteblir.

På grund av den potentiella risken för biverkningar från den stora mängden propylenglykol i lösningen är det inte tillåtet att ge Agenerase oral lösning till barn yngre än 4 år, gravida kvinnor, patienter med nedsatt leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller till patienter behandlade med disulfiram eller metronidazol eller med preparat som innehåller alkohol (t.ex. ritonavir oral lösning) eller som innehåller ytterligare propylenglykol (se även Var särskilt försiktig med Agenerase).

Tala om för din läkare om du har någon av ovanstående åkommor eller tar något av läkemedlen som nämns ovan.

Var särskilt försiktig med Agenerase

Du kommer att behöva ta Agenerase varje dag. Agenerase hjälper till att hålla sjukdomen under kontroll, men botar inte hivinfektionen. Trots pågående behandling kan andra infektioner eller komplikationer till hivinfektionen uppkomma. Du bör därför ha regelbunden kontakt med din läkare. Sluta inte att ta din medicin utan att först ha talat med din läkare.

Doseringsrekommendationer kan inte ges för användning av låga doser ritonavir (används normalt för att förstärka effekten av Ampenavirkapslar) tillsammans med Agenerase oral lösning. Därför måste denna kombination undvikas.

Agenerase kan interagera med (påverka) andra mediciner som du tar, varför det är viktigt att du läser nästa avsnitt ”Intag av andra mediciner” innan du börjar ta denna medicin.

Agenerase oral lösning bör användas med försiktighet om du har, nedsatt lever- eller njurfunktion eller en genetiskt orsakad lägre förmåga att bryta ned alkohol (t.ex. asiatiskt ursprung) på grund av risken för biverkningar relaterade till innehållet av propylenglykol i lösningen.

Av samma skäl får du, medan du tar Agenerase oral lösning, inte ta disulfiram eller andra medicinska produkter som minskar nedbrytningen av alkohol (t.ex. metronidazol) eller preparat som innehåller alkohol (t.ex. ritonavir oral lösning) eller ytterligare propylenglykol (se även ”Använd inte Agenerase”).

Din läkare kanske vill följa din behandling särskilt med avseende på möjliga biverkningar relaterade till innehållet av propylenglykol i Agenerase oral lösning, speciellt om du har någon njur- eller leversjukdom. Det kan även bli nödvändigt att överväga ett avbrytande av behandlingen med Agenerase oral lösning.

Du bör sluta ta Agenerase oral lösning och övergå till Agenerase kapslar **så snart** du kan svälja dessa.

Du bör informera din läkare om alla medicinska tillstånd som du har eller har haft.

- Om du har haft någon leversjukdom, bör du diskutera detta med din läkare.
- Agenerase oral lösning skall inte användas om du har någon leversjukdom.
- Tala om för din doktor om du har eller har haft någon leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretrovirala medel löper en ökad risk att få allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Blodprov kan därför behöva tas för övervakning av leverfunktionen.
- Det finns rapporter om ökad blödningstendens hos patienter med hemofili (blödarsjuka) som tar proteashämmare. Orsaken till detta är inte känd. Du kan behöva ytterligare faktor VIII-preparat för att kontrollera blödningsrisken.
- Omfördelning, ansamling eller förlust av kroppsfett kan inträffa hos patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakta din läkare om du märker någon förändring av kroppsfettet.
- Hos vissa patienter med framskriden hivinfektion (AIDS) och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symptom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid

efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvär, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

- Om du har något annat hälsoproblem, diskutera detta med din läkare.

Benproblem

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Behandling med Agenerase har inte visats minska smittorisken varför du fortfarande kan smitta vid sexuella kontakter eller via ditt blod. Du ska därför fortsätta vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för att förhindra detta.

Användning av andra läkemedel

Innan du inleder behandling med Agenerase tala om för läkare eller apotek om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är **mycket viktigt** eftersom användning av vissa typer av mediciner samtidigt med Agenerase kan förstärka eller försvaga dessa läkemedels effekter. Detta kan i vissa fall ge upphov till allvarliga komplikationer.

Det finns vissa läkemedel som du **inte får ta** med Agenerase (se 'Ta inte Agenerase' för ytterligare information).

Agenerase kan interagera med vissa andra mediciner. Användning av följande mediciner samtidigt med Agenerase bör endast ske på uttalad läkarordination: bedövningsmedel (t ex lidokain), antibiotika (t ex rifabutin, klaritromycin, dapson och erytromycin), antimykotika dvs svampmedel (t ex ketokonazol och itrakonazol), malarialäkemedel (t ex halofantrin), läkemedel mot epilepsi (t ex karbamazepin, fenytoin och fenobarbital), kalciumantagonister (t ex amlodipin diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin och nimodipin, nisoldipin och verapamil), kolesterolsänkande medel (t ex atorvastatin, lovastatin, och simvastatin), läkemedel vid erektionsproblem (t ex sildenafil och vardenafil), icke-nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare (t ex delavirdin, efavirenz, nevirapin, och delavirdin), opioider (t ex metadon), hormoner som östrogener och progesteroner (t ex hormonella antikonceptionsmedel såsom p-piller), vissa glukokortikoider (t ex flutikasonpropionat och budesonid) tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex desipramin och nortriptylin), lungnande medel (t ex midazolam som ges som injektion), paroxetin och andra substanser (t ex klozapin och loratadin).

Om du samtidigt med Agenerase tar någon medicin som kan ge allvarliga biverkningar, såsom karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliska antidepressiva och warfarin, kan din läkare vilja ta ytterligare blodprover för att kunna minimera risken för allvarliga komplikationer.

På grund av innehållet av propylenglykol i den orala lösningen bör du, medan du tar Agenerase oral lösning, inte ta disulfiram eller andra mediciner som reducerar nedbrytningen av alkohol (t.ex. metronidazol) eller preparat som innehåller alkohol (t.ex. ritonavir oral lösning) eller innehåller ytterligare propylenglykol (se avsnittet "Använd inte Agenerase").

Om du tar p-piller rekommenderas att du medan du behandlas med Agenerase använder någon annan metod (t ex kondom) som skydd för oönskad graviditet.

Samtidig behandling med Agenerase och p-piller kan medföra att du får en nedsatt effekt av Agenerase.

Intag av Agenerase med mat och dryck:

Agenerase oral lösning kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Informera din läkare om du är gravid eller planerar att snart bli gravid. Det är inte fastställt om det är säkert att använda Agenerase under graviditet. Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Amning rekommenderas inte medan du tar Agenerase. Det rekommenderas att hivpositiva kvinnor inte ammar sina barn för att undvika överföring av HIV.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts med Agenerase rörande förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Om Agenerase gör dig yr, använd då inga verktyg eller maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Agenerase

Den orala lösningen innehåller propylenglykol som i höga doser kan ge biverkningar. Propylenglykol kan ge en mängd olika effekter inklusive kramper, nedsatt medvetandegrad, hjärtklappning och nedbrytning av röda blodkroppar (se även 'Använd inte Agenerase', 'Försiktighetsåtgärder och speciella varningar vid användning').

Detta läkemedel innehåller 4 mg natrium per ml. Bör beaktas av patienter som står på natriumdiet.

Detta läkemedel innehåller också 1 mg kalium per ml. Bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller som står på kaliumdiet.

Eftersom Agenerase oral lösning innehåller vitamin E, bör ytterligare tillskott av vitamin E undvikas.

3. HUR DU TAR AGENERASE?

Dosering och anvisningar för korrekt användning

Ta alltid Agenerase enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotek om du är osäker.

Om du behöver ta ett antacidum för att lindra besvär från magen eller om du tar ett läkemedel som innehåller ett antacidum (t ex didanosin) bör du ta det minst en timme innan eller minst en timme efter intaget av Agenerase. Annars kan effekten av Agenerase minskas.

- *Barn (lägst 4 år) som inte kan svälja kapslar:* Dosen, som beror av din vikt, kommer att beräknas av din läkare. Den vanliga dosen Agenerase oral lösning är 17 mg (1,1 ml) för varje kg av din kroppsvikt tre gånger dagligen. Du bör inte ta mer än 2800 mg per dygn.

I vissa fall när andra läkemedel ges samtidigt kan läkaren behöva anpassa dosen Agenerase.

För att full effekt av Agenerase ska kunna erhållas är det mycket viktigt att du tar **hela** dygnsdosen som din läkare har ordinerat.

Ett dosmått (20 ml) tillhandahålls i förpackningen för att underlätta uppmätandet av den korrekta mängden oral lösning för varje dos.

Om du använder mera Agenerase än vad du borde

Om du tagit för stor dos Agenerase, bör du omedelbart kontakta din läkare eller farmaceut på apoteket för ytterligare råd.

Om du har glömt att ta Agenerase

Om du glömmet att ta en dos Agenerase, ta den så snart som möjligt. Fortsätt sedan att ta medicinen enligt föreskrift. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Agenerase:

Du får inte sluta ta Agenerase utan att fråga din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotek.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Agenerase orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hivinfektion är det inte alltid möjligt att skilja sjukdomssymtom från läkemedelsbiverkningar. De senare kan vara orsakade av Agenerase eller av andra mediciner som tas samtidigt för hivsjukdomen. Av denna anledning är det mycket viktigt att du informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.

Mycket vanliga biverkningar (dessa kan drabba mer än 10 av 100 patienter som behandlas)

- Huvudvärk, trötthetskänsla
- Diarré, sjukdomskänsla, kräkningar, gasbildning/uppkördhet
- Hudutslag (röda, upphöjda och kliande) – Ibland kan hudutslagen vara allvarliga och du kanske måste sluta ta denna medicin.
- Ökning av blodkolesterol (en typ av blodfett) Din läkare kommer att kontrollera dina blodfettvärden före och under behandlingen med Agenerase

Vanliga biverkningar (dessa kan drabba 1 till 10 patienter av 100 behandlade)

- Ökning av triglycerider (en typ av blodfett), förändring av kroppsformen på grund av omfördelning av fettvävnad.
- Nedstämdhet, depression, sömnsvårigheter, minskad aptit
- Stickningar eller domningskänsla på läpparna och i munnen, okontrollerade rörelser
- Smärta, obehag eller överskott av syra i magsäcken, lös avföring
- Ökning av enzymer som kallas transaminaser och produceras i levern, ökning av ett enzym som kallas amylas och produceras i bukspottkörteln

Mindre vanliga biverkningar (dessa kan drabba mindre än 1 av 100 patienter som behandlas)

- Ökning av blodsocker. Din läkare kommer att kontrollera dina blodsockervärden före och under behandlingen med Agenerase
- Ökning i blodet av en substans som kallas bilirubin
- Svullnad av ansiktet, läpparna och tungan (angioödem)

Sällsynta biverkningar (dessa kan drabba 1 av 1000 behandlade patienter)

- En allvarlig eller livshotande hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andra möjliga effekter

Från patienter med hemofili (blödarsjuka) typ A och B finns det rapporter om ökad blödningsrisk under behandling med proteashämmare. Skulle detta drabba dig, kontakta omedelbart din läkare.

Det finns rapporter om smärta, ömhet eller svaghet i muskler, särskilt i samband med antiretroviral behandling som innehåller proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys).

Antiretroviral kombinationsbehandling kan ge upphov till en ändring av kroppsformen på grund av förändrad fettfördelning. Exempel på sådana förändringar är förlust av fett från ben, armar och ansikte, ökad fettnlagring i buken och andra inre organ, bröstförstoring och fettansamlingar i nacke/axlar ('buffalo hump'). Orsaken till och långtidsffekterna av dessa tillstånd är för närvarande ej kända.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka förhöjning av mjölksyra och socker i blodet, hyperlipidemi (ökad mängd fetter i blodet) och insulinresistens.

Ökningar av leverenzymerna och blodfetter har rapporterats hos patienter som tar Agenerase. Din läkare kommer regelbundet ta blodprover för att upptäcka eventuella onormala värden. Man kommer också att undersöka om sockernivåerna i blodet ökar, eftersom proteashämmare har visats åstadkomma detta hos enstaka patienter.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR AGENERASE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen.

Öppnad flaska är hållbar i 14 dagar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga på apoteket hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är amprenavir.

Den orala lösningen innehåller 15 mg/ml amprenavir

Övriga innehållsämnen är propylenglykol, makrogol 400 (polyetylen glykol 400), d-alfa tokoferyl polyetylen glykol succinat (TPGS), acesulfamkalium, sackarinnatrium, natriumklorid, syntetiskt smakämne (druva/tuggummi), naturligt smakämne (pepparmint), mentol, citronsyra (vattenfri), natriumcitrat, renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Agenerase oral lösning tillhandahålls i plastflaskor som innehåller 240 ml oral lösning. Den är en klar gulaktig lösning med druv- tuggummi- och pepparmintsmak.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Tillverkare

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

Innehavare av försäljningstillstånd

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN

Storbritannien

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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
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

Denna bipacksedel godkändes senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning