

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. Име на лекарствения продукт**  
AGENERASE 15 mg/ml перорален разтвор

**2. Количествен и качествен състав**

Пероралният разтвор Agenerase съдържа amprenavir 15 mg/ml.

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

**3. Лекарствена форма**

Перорален разтвор.

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

**4. Клинични данни**

**4.1. Показания**

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

При пациенти, които не са били лекувани с протеазен инхибитор, Agenerase е по-малко ефективен от indinavir.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

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

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

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

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

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

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

Препоръчаната доза Agenerase перорален разтвор е по 17 mg (1,1 ml)/ kg три пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни лекарства, без да се надвишава обща дневна доза от 2800 mg (виж раздел 5.1).

Фармакокинетичните взаимодействия между Agenerase и ниски дози ritonavir или други протеазни инхибитори при деца не са достатъчно добре проучени. Поради тази причина при лечението на деца подобни комбинации трябва да се избягват (виж раздел 4.5).

**Деца под 4 години:**

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13896   21.04.06	
700/07.07.06	Ment.



#### **Пациенти в напреднала възраст:**

Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на amprenavir не са изследвани при пациенти над 65-годишна възраст (виж раздел 5.2).

#### **Бъбречно увреждане:**

Въпреки че при пациенти с бъбречно увреждане не се налага промяна в прилаганата доза amprenavir, Agenerase перорален разтвор е противопоказан при пациенти с бъбречна недостатъчност.

#### **Чернодробно увреждане:**

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

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на пероралния разтвор.

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

Agenerase не трябва да се прилага съвместно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати на cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Едновременното им приложение може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези лекарства и да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. amiodarone, bepridil, quinidine, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide) или периферен вазоспазм или исхемия и исхемия на други тъкани, включително мозъчна или миокардна исхемия (напр. производните на ergotamine).

Не трябва да се прилага rifampicin едновременно с Agenerase. Той намалява най-ниската плазмена концентрация на amprenavir с приблизително 92 % (виж раздел 4.5).

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

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

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

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

**Чернодробно заболяване:** Главният път на метаболизъм на amprenavir и на помощното вещество пропилен гликол е през черния дроб. Agenerase перорален разтвор не



трябва да бъде прилаган при пациенти с чернодробно увреждане или недостатъчност (виж раздел 4.3).

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

#### Лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба на Agenerase с ritonavir и fluticasone или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4 не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, вкл. синдром на Cushing и адреналната супресия (виж раздел 4.5).

Метаболизмът на инхибиторите на 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазата lovastatin и simvastatin е силно зависим от CYP3A4, ето защо едновременната употреба на Agenerase със simvastatin или lovastatin не се препоръчва, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Внимание също трябва да се обръща ако Agenerase се приема едновременно с atorvastatin, който се метаболизира в по-малка степен от CYP3A4. В този случай, може да се обсъди намаляване на дозата на atorvastatin. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва употреба на pravastatin или fluvastatin (виж раздел 4.5).

Необходимо е проследяване на концентрацията при едновременното приложение на Agenerase с някои лекарства, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Такива продукти са carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, трициклични антидепресанти и warfarin (да се наблюдава International Normalized Ratio). Така ще се сведе до минимум рискът от възникване на потенциални проблеми, свързани с безопасността при едновременна употреба.

Не се препоръчва едновременната употреба на Agenerase с halofantrine или lidocaine (при системно приложение) (виж раздел 4.5).

Антиконвулсантите (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) трябва да се прилагат с внимание. При пациенти, приемащи едновременно тези лекарства е възможно Agenerase да е с по-малка ефикасност поради намалените плазмени концентрации на amprenavir (виж раздел 4.5).

Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на лекарствените продукти, потискащи имунната система (cyclosporine, tacrolimus, rapamycin), когато тези лекарства се прилагат едновременно с Agenerase (виж раздел 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с PDE5 инхибитори (напр. sildenafil и vardenafil) се изисква особено внимание (виж раздел 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с delavirdine (виж раздел 4.5) се изисква особено внимание.

Препоръчително е намаляване на дозата на rifabutin с най-малко 50 % при приложението му с Agenerase (виж раздел 4.5).

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде променена, но няма достатъчно информация, за да може да се предвиди природата на взаимодействията amprenavir. Затова при жени във фертилна възраст се препоръчват алтернативни методи контрацепция (виж раздел 4.5).



Не се препоръчва едновременната употреба на Agenerase с midazolam или triazolam (виж раздел 4.5).

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

Agenerase перорален разтвор съдържа витамин Е (46 IU/50 mg), затова не се препоръчва допълнителен прием на витамин Е.

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

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

### Обриви/Кожни реакции

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

### Хипергликемия

При пациенти, приемащи антиретровирусни лекарства, включително протеазни инхибитори, се отбелязва развитие на диабет, хипергликемия или влошаване на вече проявен захарен диабет. При някои пациенти хипергликемията е била тежка и в някои случаи е довела до кетоацидоза. Много от пациентите са имали съпътстващи състояния, при някои от които се е наложила терапия с лекарства, които са свързани с развитие на диабет и хипергликемия.

### Липодистрофия

Установено е, че комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици от това явление. Механизмът не е установен напълно. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози, инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст и с фактори, свързани с лекарствата, като по-голяма продължителност на антиретровирусната терапия и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физически белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Липидните нарушения трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (виж раздел 4.8).

### Пациенти с хемофилия

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



продукта. Затова пациентите хемофилици трябва да бъдат уведомени за възможността от засилено кървене.

#### Синдром на имунна реактивация

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

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

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

#### **Противопоказани комбинации (виж раздел 4.3)**

##### **CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс**

Agenerase не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, съдържащи активни вещества-субстрати на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременната употреба може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези активни вещества и по този начин до повишаване на плазмените им нива и до сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, pimozone, quinidine, terfenadine) или периферен вазоспазм или исхемия (напр. ergotamine, dihydroergotamine) (виж раздел 4.3).

##### Rifampicin

Едновременното приложение с amprénavir е довело до намаляване на  $C_{min}$  и AUC на amprénavir съответно с 92 % и 82 %. Rifampicin не трябва да се прилага едновременно с amprénavir (виж раздел 4.3).

##### Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Серумните нива на amprénavir могат да се понижат при едновременно приложение на растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Това действие се дължи на индуциране от жълтия кантарион на ензимите, метаболизиращи лекарството. Поради тази причина Agenerase не трябва да се комбинира с растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион. Ако пациентът вече приема растителни продукти, съдържащи жълт кантарион, трябва да се проверят нивата на amprénavir и по възможност вирусните нива, и да се спре приемът на растителните продукти. Нивата на amprénavir може да нараснат при спирането на лекарството, съдържащо жълт кантарион. Това може да наложи промяна в дозата на amprénavir. Индуциращият ефект може да персистира най-малко 2 седмици след прекратяване на лечението с продукта, съдържащ жълт кантарион (виж раздел 4.3).

##### **• Други комбинации**

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



## Антиретровирусни лекарства

### • *Протеазни инхибитори (PIs):*

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

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

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

Ritonavir: AUC и  $C_{\min}$  на amprenavir се увеличават съответно с 64 % и 508 %, а  $C_{\max}$  намалява с 30 % когато ritonavir (100 mg два пъти дневно) се приема едновременно с amprenavir (600 mg два пъти дневно), в сравнение със стойностите, получени след прием на amprenavir (1200 mg два пъти дневно). В клинични изпитвания с приложение на amprenavir в доза 600 mg два пъти дневно и ritonavir в доза 100 mg два пъти дневно са потвърдени ефикасността и безопасността на този режим.

Agenerase перорален разтвор и ritonavir перорален разтвор не трябва да бъдат прилагани едновременно (виж раздел 4.3).

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): В открито фармакокинетично проучване, независимо от храненето, AUC,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  на lopinavir намаляват съответно с 38 %, 28 % и 52 % когато amprenavir (750 mg два пъти дневно) е приеман в комбинация с Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir два пъти дневно). В същото проучване AUC,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  на amprenavir се повишават съответно със 72 %, 12 % и 483 %, в сравнение със стойностите след прием на стандартните дози amprenavir (1200 mg два пъти дневно).

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

### • *Нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs):*

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

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

Abacavir: AUC,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  на abacavir остават непроменени при едновременен прием с amprenavir. AUC,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  на amprenavir се увеличават съответно със 29%, 27% и 47%. Не е



необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато abacavir се прилага в комбинация с amprenavir.

**Didanosine:** Не са провеждани фармакокинетични проучвания с amprenavir в комбинация с didanosine; все пак, поради наличието на антиациден компонент се препоръчва прилагането на didanosine и Agenerase разделно с интервал от най-малко един час (виж по-долу Антиацидни продукти).

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

**Efavirenz:** Има наблюдения, че при възрастни efavirenz намалява  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min,ss}$  на amprenavir с приблизително 40%. Когато amprenavir се приема с ritonavir, ефектът на efavirenz се компенсира от бустерния фармакокинетичен ефект на ritonavir. По тази причина ако efavirenz се приема в комбинация с amprenavir (600 mg два пъти дневно) и ritonavir (100 mg или 200 mg два пъти дневно) не се налага промяна в дозировката.

Не се налага промяна в дозировката на който и да е от продуктите и в случаите когато efavirenz се приема в комбинация с amprenavir и nelfinavir.

Не се препоръчва лечение с efavirenz в комбинация с amprenavir и saquinavir, тъй като би се намалила експозицията на двата протеазни инхибитора.

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

**Nevirapine:** На основата на действието му върху други протеазни инхибитори на HIV и на ограничените налични данни, се предполага, че nevirapine може да понижи серумните концентрации на amprenavir.

**Delavirdine:** При едновременен прием с amprenavir AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на delavirdine намаляват съответно с 61%, 47% и 88%. AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на amprenavir се увеличават съответно със 130%, 40% и 125%.

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

### **Антибиотици/противогъбичкови продукти:**

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

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

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

**Ketoconazole:** AUC и  $C_{max}$  на ketoconazole се увеличават съответно с 44% и 19% при едновременен прием с amprenavir. AUC на amprenavir се увеличава с 31%, а  $C_{max}$  намалява с 16%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от продуктите при едновременното приложение на ketoconazole и amprenavir.



**Metronidazole:** Agenerase перорален разтвор е противопоказан при пациенти, приемащи metronidazole (виж раздел 4.3).

#### **Други възможни взаимодействия:**

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

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

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

#### **Антиконвулсантни активни вещества**

Едновременното приложение на amprenavir и антиконвулсантни активни вещества, известни като ензимни индуктори (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на amprenavir. Тези комбинации трябва да се прилагат внимателно, като се препоръчва проследяване на терапевтичната концентрация (виж раздел 4.4).

**Бензодиазепини:** amprenavir може да повиши серумните концентрации на alprazolam, triazolam, midazolam, clobazepam, diazepam и flurazepam, което да доведе до засилване на седативния им ефект (виж раздел 4.4).

**Калциеви антагонисти:** Серумните концентрации на amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine и verapamil могат да се повишат от amprenavir. Поради това тяхната активност и токсичност може да се повишат.

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

**Fluticasone propionate (взаимодействие с ritonavir):** в клинично изпитване, при което ritonavir 100 mg капсули два пъти дневно е приложен едновременно с 50 µg fluticasone propionate интраназално (4 пъти дневно) за 7 дни при здрави индивиди, плазмените нива на fluticasone propionate са се повишили значително, докато същинските нива на кортизола са се понижали с приблизително 86 % (90 % интервал на доверителност 82-89 %). По-голям ефект може да се очаква при инхалиране на fluticasone propionate. При пациенти, приемащи ritonavir и fluticasone propionate инхалаторно или интраназално, има съобщения за поява на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и подтискане на надбъбречните жлези. Това може да се наблюдава и при други кортикостероиди, които се метаболизират по пътя на P450 3A, напр. budesonide. Следователно, едновременното прилагане на Agenerase с ritonavir и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако възможните ползи от лечението не преобладават над риска от системни кортикостероидни ефекти (виж раздел 4.4). Трябва да се обмисли промяна на дозата на глюкокортикоидите със строго проследяване на местните и системни ефекти или преминаване към друг кортикостероид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. beclomethasone). Освен това, при





прекъсване приема на глюкокортикостероиди може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-продължителен период от време. Все още не са известни ефектите на системна експозиция на високи дози fluticasone върху плазмените нива на ritonavir.

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

Имуносупресори: препоръчва се често проследяване на терапевтичните концентрации на имуносупресорите до стабилизиране на нивата, тъй като плазмените концентрации на cyclosporin, garramycin и tacrolimus могат да се повишат при едновременното им прилагане с amprenavir (виж раздел 4.4).

Метадон и опиатни производни: едновременното приложение на метадон и amprenavir води до намаляване на  $C_{max}$  и AUC на активния метадонов енантиомер (R-enantiomer) съответно с 25 % и 13 %, докато  $C_{max}$ , AUC и  $C_{min}$  на неактивния метадонов енантиомер (S-enantiomer) намаляват съответно с 48 %, 40 % и 23 %. При едновременно приложение на метадон и amprenavir пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на опиатен абстинентен синдром, особено ако се прилага и ritonavir в ниски дози. При сравнение с контролна група е установено, че едновременното приложение на метадон и amprenavir води до намаляване на AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на серумния amprenavir съответно с 30 %, 27 % и 25 %. Понастоящем не могат да бъдат направени препоръки относно намаляване дозата на amprenavir при едновременен прием на amprenavir и метадон поради ниската надеждност на резултатите, събирани при несъответстваща контролна група.

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

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

Трициклични антидепресанти: препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и на нежеланите лекарствени реакции на трицикличните антидепресанти (например desipramine и nortriptyline), когато се прилагат едновременно с Agenerase (виж раздел 4.4).

Други вещества: Плазмените концентрации на други вещества също могат да бъдат повишени от amprenavir, като част от тази група са clozapine, cimetidine, dapsonе, itraconazole и loratadine. Някои вещества могат да имат сериозни нежелани реакции при приемането им с Agenerase (напр. Lidocaine, приложен системно, и halofantrine). Не се препоръчва едновременната им употреба (виж раздел 4.4).



#### 4.6. Бременност и кърмене

**Бременност:** Няма достатъчно данни за употребата на amprenavir при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск при хората не е известен.

Agenerase перорален разтвор не трябва да се приема по време на бременност поради потенциалния токсичен риск за плода от съдържащия се пропилен гликол (виж раздел 4.3).

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

На майки, лекувани с Agenerase, се препоръчва да не кърмят. Освен това се препоръчва заразени с HIV жени да не кърмят, за да предпазят поколението от заразяване с HIV.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за ефекти върху способността за шофиране и работа с машини (виж раздел 4.8).

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ и $< 1/10$
Не чести	$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$

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

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



### Метаболитни и хранителни нарушения

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

Не чести: Хипергликемия, хиперхолестеролемия

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

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

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

Симптомите на патологично преразпределение на мастната тъкан не са наблюдавани често в проучването PROAB3001 с amprenavir. Съобщен е само един случай (мастна гърбица) при 113 лица (< 1 %), които преди това не са били лекувани с антиретровирусни средства, лекувани с amprenavir в комбинация с lamivudine/zidovudine за период от време със средна продължителност 36 седмици. В проучването PROAB3006 са съобщени седем случая (3 %) при 245 лица, лекувани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза в миналото, на терапия с amprenavir, и при 27 (11 %) от 241 индивида, лекувани с indinavir в комбинация с няколко нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза за период от време със средна продължителност 56 седмици ( $p < 0.001$ ).

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

### Психиатрични нарушения

Чести: Нарушения на настроението, депресивни нарушения

### Нарушения от страна на нервната система

Много чести: Главоболие

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

### Гастро-интестинални нарушения

Много чести: Диария, гадене, метеоризъм, повръщане

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

### Хепато-билиарни нарушения

Чести: Повишени трансаминази

Не толкова чести: Хипербилирубинемия

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

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Обрив

Редки: Синдром на Stevens Johnson



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

#### Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

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

#### Общи нарушения и промени в мястото на приложение

Много чести: Умора

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

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

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

### **4.9. Предозиране**

Рядко се съобщават случаи на предозиране с Agenerase. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава за възможни токсични прояви (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Ако е необходимо, се прилага стандартна поддържаща терапия. Agenerase перорален разтвор съдържа голямо количество пропилен гликол (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). При предозиране се препоръчва наблюдение и лечение на нарушенията в киселинно – основното равновесие. Пропилен гликолът може да бъде елиминиран чрез хемодиализа. Amprenavir се свързва във висока степен с плазмените протеини, затова използването на хемодиализа е малко вероятно да бъде от полза за снижаване на плазмената му концентрация.

## **5. Фармакологични данни**

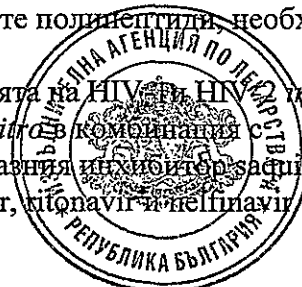
### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група - протеазен инхибитор; АТС код: JO5AE05

#### Механизъм на действие

Amprenavir е конкурентен инхибитор на протеазата на HIV вируса. Той блокира способността на вирусната протеаза да разцепва прекурсорните полипептиди, необходими за репликация на вируса.

Amprenavir е мощен селективен инхибитор на репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. В изолирани експериментални условия показва синергизъм *in vitro* в комбинация с нуклеозидни аналози: didanosine, zidovudine, abacavir и протеазния инхибитор saquinavir. Има доказателства за адитивен ефект в комбинация с indinavir, ritonavir и nelfinavir.



## Резистентност

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

Профилът на резистентност, установен за amprenavir в клиничната практика, е в съответствие с *in vitro* експериментите. Развитието на резистентност към amprenavir по време на лечението често е свързано с мутация I50V. Въпреки това е наблюдавано и че три алтернативни механизма водят до развитието на резистентност към amprenavir в клиниката, като често включват или мутации I54L/M или V32I+I47V или, рядко, I84V. Всеки от четирите генетични модела води до появата на вируси с намалена чувствителност към amprenavir, както и до известна кръстосана резистентност към ritonavir, но чувствителността към indinavir, nelfinavir и saquinavir се запазва.

Следващата таблица обобщава мутациите, асоциирани с развитието на понижена фенотипна чувствителност към amprenavir при пациенти, лекувани с amprenavir.

Протеазни мутации, придобити при включващо amprenavir лечение, за които е доказано, че водят до понижена фенотипна чувствителност към amprenavir:

I50V или I54L/M или I84V или V32I с I47V

Съществуващата по-рано резистентност към други медикаменти от лечението от първа линия, включващо PI, в значителна степен се асоциира с последващо развитие на протеазни мутации и това подчертава колко е важно да се вземат под внимание всички компоненти на терапията, когато е необходима промяна.

## Кръстосана резистентност

Много *in vitro* PI - резистентни варианти, и 322 от 433-те (74%) клинично PI - резистентни варианта с мутации с множествена резистентност към протеазни инхибитори бяха чувствителни към amprenavir. Основната протеазна мутация, свързана с кръстосана резистентност към amprenavir след неуспех на лечението с други протеазни инхибитори е била I84V, особено когато са били налице и мутациите L10I/V/F.

При много пациенти, които вече са били лекувани с PI вероятността за успешен вирусологичен отговор се повишава с увеличаване броя на активните лекарства в алтернативната терапевтична комбинация (например, лекарства, към които вирусът е чувствителен). Наличието към момента на смяна на лечението при тези пациенти на многобройни ключови мутации, асоциирани с резистентност към PI, или развитието на подобни мутации през време на лечението с PI в значителна степен се отразява на резултата от терапията. Общият брой на всички типове протеазни мутации, налични към момента на смяна на лечението при пациентите, които вече са били лекувани с PI, беше също в корелация с резултата от терапията. Наличието на 3 или повече мутации от M46I/L, I54L/M/V, V82A/F/I/T, I84V и L90M в популацията с голям брой пациенти, лекувани вече с PI, в значителна степен е било свързано с неуспеха на терапията с amprenavir.

На последващата таблица са обобщени мутациите, идентифицирани в клинични изолати от пациенти, продължително лекувани с PI и асоциирани с повишен риск от неуспех на комбинирана терапия, съдържаща amprenavir:



Протеазни мутации във вируси от пациенти, вече лекувани с PI, асоциирани с отслабен вирусологичен отговор към последващи терапевтични схеми с включване на amprenavir:

КОМБИНАЦИЯ ОТ НАЙ-МАЛКО ТРИ ОТ СЛЕДНИТЕ:

M46I/L или I54L/M/V или V82A/F/I/T или I84V или L90M.

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

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

Кръстосана резистентност към amprenavir и инхибиторите на ензима обратна транскриптаза е малко вероятно да се появи, тъй като мишените на ензимите са различни.

#### **Клиничен опит:**

Agenerase в комбинация с ниски дози ritonavir и нуклеозидни аналози е показала ефективност при лечението на инфектирани с HIV-1 възрастни, които вече са били лекувани с протеазни инхибитори.

В рандомизирано, отворено проучване при възрастни, вече лекувани с протеазни инхибитори, при които се наблюдава вирусологичен неуспех (вирусно натоварване =1000 копия/ml), комбинацията Agenerase (600 mg два пъти дневно) / ritonavir (100 mg два пъти дневно) е сравнена с другите протеазни инхибитори. Проучването включва две отделни компоненти. Описаните анализи са от групите, подложени на лечение (експонирани).

Под-проучване А (n=163) сравнява Agenerase / ritonavir с други, главно подсилвани от ritonavir, протеазни инхибитори в стандарт на режим на грижа при пациенти с вирус чувствителен на Agenerase, най-малко един друг протеазен инхибитор и най-малко един нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. След 16 седмици е показано, че антивирусният отговор към Agenerase/ritonavir, измерен чрез средното време за промяна от изходните нива на плазмената HIV-1 RNA (AAUCMB), не е по-слаб от този при пациентите в групите на лечение с други протеазни инхибитори [средна плазмена HIV-1 RNA AAUCMB 1.315 log<sub>10</sub> копия/ml и 1.343 log<sub>10</sub> копия/ml съответно, средна разлика 0.043 log<sub>10</sub> копия/ml (95% CI: -0.25, 0.335), ITT(E) група, наблюдаван анализ]. Съотношението на индивиди с плазмена HIV-1 RNA <400 копия/ml е било подобно във всички групи на лечение (съответно 66 % и 70 %).

Под-проучване В (n=43) сравнява Agenerase / ritonavir с продължаваща настояща терапия с протеазни инхибитори при пациенти с вируси, резистентни на indinavir, ritonavir, nelfinavir и saquinavir. Комбинацията Agenerase/ritonavir е показала по-голяма ефикасност, измерена по AAUCMB след 4 седмици [средна послойна разлика за адаптирано лечение - mean strata adjusted treatment difference: -0.669 log<sub>10</sub> копия/ml (95% CI -0.946, -0.391), p=0.00002, ITT(E) група, наблюдаван анализ]. В допълнение на това, съотношението на лицата с плазмена HIV-1 RNA под 400 копия/ml е било по-високо в групата на Agenerase/ritonavir (48%), отколкото в групата, поддържана на режима с протеазен инхибитор от преди началото на проучването (0 %), p=0.00048.

Agenerase без ниски дози ritonavir, в комбинация с други антиретровирусни средства, включително нуклеозидни аналози, ненуклеозидни аналози и протеазни инхибитори, е оценявана при HIV-1 инфектирани възрастни, които не са подлагани на антиретровирусно лечение в миналото, и такива които са лекувани с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, както и при деца на възраст 4 или повече години с предимствено интензивно лечение.



### Пациенти, които не са подлагани на антиретровирусно лечение

В двойно-сляпо изпитване тройната терапия с amprenavir (1200 mg два пъти дневно) в комбинация с lamivudine и zidovudine се е показала като значително по-добра от двойната терапия с lamivudine и zidovudine. Въпреки това, amprenavir (1200 mg два пъти дневно) се е оказал по-слабо ефикасен от indinavir, в комбинация с различни нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза в отворено изпитване.

### Пациенти, подлагани на лечение с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, но нелекувани с протеазен инхибитор

В отворено, рандомизирано изпитване при възрастни лица ( $n = 504$ ), подлагани на лечение с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, но нелекувани с протеазен инхибитор, е установено, че amprenavir (1200 mg два пъти дневно) в комбинация с различни нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е по-слабо ефикасен от indinavir: съотношението на лицата с плазмена HIV-1 RNA  $< 400$  копия/ml на 48-ма седмица е било 30 % в групата на amprenavir и 46 % в групата на indinavir в ИТТ анализа (всяка липсваща стойност или преждевременно прекъсване на лечението се е приемало за неуспех, т.е.  $\geq 400$  копия/ml).

### Деца с предшестващо интензивно лечение

Проведени са две клинични изпитвания, включващи 288 инфектирани с HIV деца на възраст от 2 до 18 години, 152 от които са били лекувани с протеазен инхибитор в миналото. Изпитванията оценяват Agenerase разтвор за перорално приложение и капсули в дози 15 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg два пъти дневно и 22.5 mg/kg два пъти дневно, въпреки че по-голямата част от децата са приемали по 20 mg/kg два пъти дневно. Тези на възраст 13 и повече години и с телесна маса най-малко 50 kg са приемали по 1200 mg Agenerase два пъти дневно. Не е прилаган едновременно ritonavir в ниска доза и повечето от децата с предшестващо лечение с протеазен инхибитор са имали и предшестваща експозиция на най-малко един (78 %) или два (42 %) от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, прилагани заедно с Agenerase. На 48-ма седмица приблизително 25 % от участниците са били с плазмена HIV-1 RNA  $< 10,000$  копия/ml и 9 %  $< 400$  копия/ml със средна промяна от изходните стойности на CD4+ клетките от 26 клетки/mm<sup>3</sup> ( $n=74$ ). Въз основа на тези данни трябва внимателно да се обмисли очакваната полза от неподсилена Agenerase при оптимизиране на терапията при деца, приемали протеазен инхибитор. Не е направена клинична оценка на ефикасността и безопасността на Agenerase в комбинация с ниски дози ritonavir.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

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

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



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

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

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

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

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

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

#### **Специални групи пациенти:**

**Деца:** Фармакокинетичните данни за деца (от 4-годишна възраст нагоре) са подобни на тези за възрастни. Дозировките Agenerase капсули 20 mg/kg два пъти дневно и 15 mg/kg три пъти дневно водят до плазмени концентрации, сходни на тези при възрастни с доза 1200 mg два пъти дневно. Бионаличността на amprenavir перорален разтвор е с 14% по-ниска от тази на капсулната форма; поради тази причина Agenerase капсули и Agenerase перорален разтвор не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм.

**Възрастни над 65 години:** Не е изследвана фармакокинетиката при пациенти над 65 годишна възраст.

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

**Пациенти с чернодробно увреждане:** Фармакокинетиката на amprenavir се променя значително при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. AUC нараства





приблизително 3 пъти при пациенти с умерено и 4 пъти при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Клирънсът също намалява в съответствие с AUC. Затова при тези пациенти дозата трябва да се намали (виж раздел 4.2). Agenerase перорален разтвор не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане или чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.3).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

В дългосрочни изследвания за канцерогенност на amprenavir при мишки и плъхове са наблюдавани доброкачествени хепатоцелуларни аденоми при мъжки индивиди при нива еквивалентни на 2.0-кратна (мишки) или 3.8-кратна (плъхове) доза от 1200 mg amprenavir два пъти дневно при хора. Изменени хепатоцелуларни огнища при мишки от мъжки пол са наблюдавани при дози поне 2.0 пъти терапевтичната концентрация при хора.

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

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

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

Amprenavir не повлиява фертилитета.

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

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

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



## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Propylene glycol,  
Macrogol 400 (PEG 400),  
D-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate,  
Acesulfame potassium,  
Saccharin sodium,  
Sodium chloride,  
Artificial grape bubblegum flavour,  
Natural peppermint flavour,  
Menthol,  
Citric acid anhydrous,  
Sodium citrate dihydrate,  
Purified water

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма данни

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура, не надвишаваща 25°C.  
Изхвърлете пероралния разтвор 15 дни след първото отваряне на бутилката.

### **6.5. Данни за опаковката**

Бели полиетиленови (HDPE) бутилки, съдържащи 240 ml от разтвора. В опаковката има 20 - милилитрова мерителна чашка.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Неизползваните продукти трябва да се унищожават в съответствие с местните изисквания.

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd  
Greenford Road  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
UK

## **8. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт**

Регистрация в Европейския съюз по Централизирана процедура на 20.10.2000  
EU/1/00/148/004

В България - 17.05.2001 г.



**9. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

№ 2001 0469

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Февруари 2006

