

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 50 mg cápsulas blandas

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 50 mg de amprenavir.

Excipientes:  
d-sorbitol (E420)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula blanda.

Oblonga, opaca, de color blanquecino a crema, impresa con los caracteres "GX CC1".

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Agenerase, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana), previamente tratados con inhibidores de la proteasa (IP). Agenerase cápsulas debe administrarse normalmente con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético de amprenavir (ver secciones 4.2 y 4.5). La elección de amprenavir debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes (ver sección 5.1).

No se ha demostrado el beneficio de Agenerase reforzado con ritonavir en pacientes no tratados previamente con IP (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Se debe insistir a los pacientes sobre la importancia de que cumplan el régimen de dosis completo recomendado.

Agenerase se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.

Agenerase también está disponible en forma de solución oral para niños o adultos que no puedan tragar las cápsulas. La biodisponibilidad de amprenavir a partir de la solución oral es un 14 % inferior a la biodisponibilidad a partir de las cápsulas; por lo tanto, las cápsulas de Agenerase y la solución oral de Agenerase no son intercambiables miligramo a miligramo (ver sección 5.2).

Adultos y adolescentes a partir de 12 años (de más de 50 kg de peso): la dosis recomendada de Agenerase cápsulas es de 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Si las cápsulas de Agenerase se utilizan sin el efecto refuerzo de ritonavir, se deben utilizar dosis más altas de Agenerase (1.200 mg dos veces al día).

Niños (4 a 12 años) y pacientes de menos de 50 kg de peso: la dosis recomendada de Agenerase cápsulas es de 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, en combinación con otros agentes antirretrovirales, sin exceder una dosis total diaria de 2.400 mg (ver sección 5.1).

Todavía no se han evaluado en niños la farmacocinética, eficacia y seguridad de Agenerase en combinación con dosis bajas de ritonavir u otros inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, debe evitarse el uso de tales combinaciones en niños.

Niños menores de 4 años: Agenerase no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada: no se han estudiado la farmacocinética, eficacia y seguridad de amprenavir en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: no se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática: la principal vía de metabolismo de amprenavir es a través del hígado. Agenerase cápsulas debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha determinado la eficacia clínica ni la seguridad en este grupo de pacientes. Para pacientes con insuficiencia hepática, se dispone de datos farmacocinéticos para el empleo de Agenerase cápsulas sin el efecto refuerzo de ritonavir. En función de los datos farmacocinéticos, la dosis de Agenerase cápsulas debe reducirse a 450 mg dos veces al día en pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada y a 300 mg dos veces al día en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave. No se pueden hacer recomendaciones de dosis en niños con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

No se ha estudiado el uso de amprenavir en combinación con ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática. No pueden hacerse recomendaciones de dosis para esta combinación. La administración concomitante debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, y está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

No se debe administrar Agenerase junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración conjunta puede dar lugar a una inhibición competitiva del metabolismo de estos fármacos y a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida como arritmia cardiaca (por ejemplo, amiodarona, bepridil, quinidina, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida), depresión respiratoria y/o sedación prolongada (p.ej. triazolam por vía oral y midazolam por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5)) o vasoespasmo o isquemia periféricos e isquemia de otros tejidos, incluyendo isquemia cerebral o de miocardio (por ejemplo, derivados del cornezuelo de centeno).

Agenerase en combinación con ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Está contraindicada la combinación de rifampicina con Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

No se debe administrar Agenerase con ritonavir junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que son altamente dependientes del metabolismo por CYP2D6, por ejemplo flecainida y propafenona (ver sección 4.5).

No se deben utilizar preparados de plantas que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) mientras se está tomando amprenavir, debido al riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas y de disminución de los efectos clínicos de amprenavir (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar a los pacientes de que Agenerase, o cualquier otro tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por VIH y de que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH.

No se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Agenerase, eviten el riesgo de transmisión del VIH a los demás a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Se debe continuar tomando precauciones adecuadas.

En base a los conocimientos farmacodinámicos actuales, se debe utilizar amprenavir con, al menos, otros dos antirretrovirales. Cuando se administra amprenavir en monoterapia aparecen rápidamente virus resistentes (ver sección 5.1). Agenerase cápsulas debe administrarse normalmente en combinación con dosis bajas de ritonavir y en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver sección 4.2).

**Enfermedad hepática:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de amprenavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Agenerase cápsulas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave cuando se utiliza en combinación con ritonavir (ver sección 4.3). Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar también la información relevante del producto para estos fármacos.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deben ser controlados de acuerdo con la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Medicamentos-interacciones

No se recomienda el uso concomitante de Agenerase con ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por la CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5)

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa lovastatina y simvastatina dependen en gran medida de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo tanto no se recomienda el empleo conjunto de Agenerase con simvastatina o lovastatina debido a un aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. También debe tenerse cuidado si Agenerase se emplea conjuntamente con atorvastatina, que es metabolizada en menor grado por la CYP3A4. En este caso, debe considerarse una reducción de la dosis de atorvastatina. Si el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está indicado, se recomiendan pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Es posible controlar la concentración de algunas de las sustancias que pueden provocar reacciones adversas graves o que representen un riesgo para la vida, tales como carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, antidepresivos tricíclicos y warfarina (controlar el "INR") lo cual reduciría al máximo la aparición de posibles problemas de seguridad debidos al uso conjunto.

No se recomienda la administración concomitante de Agenerase con halofantrina o lidocaína (vía sistémica) (ver sección 4.5).

El uso de anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) debe realizarse con precaución. En pacientes que toman concomitantemente estos medicamentos, Agenerase puede ser menos eficaz debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de amprenavir (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica de medicamentos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) cuando se coadministran con Agenerase (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando Agenerase se usa concomitantemente con inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil y vardenafil) (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando Agenerase se usa concomitantemente con delavirdina (ver sección 4.5).

Se recomienda reducir la dosis de rifabutina en al menos un 50 % cuando se administra con Agenerase. Puede ser necesario reducir aún más la dosis cuando se coadministra con ritonavir (ver sección 4.5).

Dada la posibilidad de aparición de interacciones metabólicas con amprenavir, puede modificarse la eficacia de los anticonceptivos hormonales, si bien es insuficiente la información para pronosticar la naturaleza de las interacciones. Por lo tanto, se aconseja la utilización de métodos alternativos anticonceptivos en mujeres en edad fértil (ver sección 4.5).

La administración conjunta de amprenavir con metadona da lugar a una disminución de las concentraciones de metadona. Por tanto, cuando la metadona se administra conjuntamente con amprenavir, debe controlarse en los pacientes el síndrome de abstinencia a opiáceos, en particular si también se administra una dosis baja de ritonavir. Actualmente no pueden establecerse recomendaciones sobre el ajuste de dosis de amprenavir cuando éste se administra junto con metadona.

Agenerase contiene vitamina E (36 UI/cápsula de 50 mg), por lo que no se recomienda la administración de un suplemento adicional de vitamina E.

Agenerase cápsulas también contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Debido al posible riesgo de toxicidad derivado del alto contenido de propilenglicol de la solución oral de Agenerase, esta formulación está contraindicada en niños menores de cuatro años y debe ser utilizada con precaución en otros grupos de pacientes. Se debe consultar el Resumen de las Características del Producto de Agenerase solución oral para encontrar la información de prescripción completa.

#### Erupción/reacciones cutáneas

La mayoría de los pacientes con erupción leve o moderada pueden continuar con Agenerase. Antihistamínicos apropiados (por ejemplo dihidrocloruro de cetirizina) pueden reducir el prurito y acelerar la curación de la erupción. Debe interrumpirse el tratamiento con Agenerase de forma permanente cuando la erupción esté acompañada por síntomas sistémicos o síntomas de alergia o cuando la mucosa esté afectada (ver sección 4.8).

#### Hiper glucemia

En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa, se han notificado casos de diabetes mellitus de nueva aparición, hiper glucemia o exacerbaciones de diabetes mellitus existente. En algunos de ellos, la hiper glucemia fue grave y, en algunos casos, estuvo

asociada con cetoacidosis. Muchos de los pacientes presentaban un estado médico confuso, precisando algunos de ellos tratamiento con agentes que han sido relacionados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia. La medición de la glucosa en sangre se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y a intervalos periódicos durante el tratamiento.

### Lipodistrofia

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa.

### Aumento de lípidos

El tratamiento con amprenavir provoca aumento de la concentración de triglicéridos y colesterol. Se deben controlar los niveles de triglicéridos y colesterol antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y a intervalos periódicos durante el tratamiento, ver sección 4.8. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

### Pacientes hemofílicos

Se han comunicado casos de incremento de la hemorragia, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes hemofílicos tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se volvió a introducir si se había interrumpido. Se ha considerado una relación causal, aunque no se ha determinado el mecanismo de acción. En consecuencia, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de un incremento de la hemorragia.

### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han llevado a cabo estudios de interacción con amprenavir como único inhibidor de proteasa. Cuando amprenavir y ritonavir se administran al mismo tiempo, el perfil de interacción metabólico de ritonavir puede predominar, ya que ritonavir es un inhibidor más potente de la CYP3A4. Ritonavir también inhibe CYP2D6 e induce CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa. Por tanto, debe consultarse la ficha técnica completa de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y ritonavir.

Amprenavir y ritonavir se metabolizan principalmente en el hígado mediante la enzima CYP3A4. Por tanto, los fármacos que también poseen esta ruta metabólica o modifican la actividad de la CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética de amprenavir. Análogamente, amprenavir y ritonavir también pueden modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta vía metabólica.

##### **Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3)**

###### Sustratos de la CYP3A4 con margen terapéutico estrecho

Agenerase no debe administrarse concurrentemente con medicamentos de margen terapéutico estrecho que contienen principios activos que son sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La coadministración puede dar lugar a una inhibición competitiva del metabolismo de estos fármacos incrementando así su nivel plasmático y conduciendo a la aparición de reacciones adversas graves y/o de riesgo para la vida tales como arritmia cardíaca (por ejemplo, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) o vasoespasmo periférico o isquemia (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina).

###### Sustratos de la CYP2D6 con margen terapéutico estrecho

Cuando se utiliza Agenerase junto con ritonavir no deben administrarse medicamentos que contengan principios activos que sean altamente dependientes del metabolismo por la CYP2D6 y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves y/o de riesgo para la vida. Estos principios activos incluyen flecainida y propafenona.

###### Rifampicina

La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4 que ha demostrado causar una disminución de un 82% en el AUC de amprenavir, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias. Durante los intentos para vencer la disminuída exposición se aumentó la dosis de otros inhibidores de la proteasa con ritonavir observándose una alta frecuencia de reacciones hepáticas. La combinación de rifampicina y Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).

###### Hipérico (*Hypericum perforatum*)

Los niveles séricos de amprenavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparados de planta medicinal hipérico (*Hypericum perforatum*). Esto se debe a la inducción de enzimas metabolizadoras del fármaco por el hipérico. Por consiguiente, los preparados de plantas que contienen hipérico no deben combinarse con Agenerase. Si un paciente ya está tomando hipérico, hay que comprobar los niveles de amprenavir y, si es posible, los de virus e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de amprenavir pueden aumentar al interrumpir la administración del hipérico. Puede necesitarse un ajuste de dosis de amprenavir. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas tras cesar el tratamiento con el hipérico.

###### Otras combinaciones

Hay que tener en cuenta que se obtuvieron los siguientes datos de interacción en adultos.

## Antirretrovirales

- ***Inhibidores de la proteasa (IP)***

Indinavir: se produjo una reducción en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de indinavir de un 38 %, 27 % y 22 % respectivamente cuando se administró con amprenavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir aumentaron un 33 %, 25 % y 18 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra indinavir en combinación con amprenavir.

Saquinavir: el AUC y  $C_{\min}$  de saquinavir disminuyeron en un 19 % y 48 %, respectivamente y se incrementó la  $C_{\max}$  en un 21 %, cuando se administró con amprenavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se redujeron un 32 %, 14 % y 37 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra saquinavir en combinación con amprenavir.

Nelfinavir: se produjo un incremento en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de nelfinavir de un 15 %, 14 % y 12 % respectivamente, cuando se administró con amprenavir. El valor de  $C_{\max}$  de amprenavir disminuyó un 14 % mientras que el AUC y la  $C_{\min}$  aumentaron un 9 % y 189 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra nelfinavir en combinación con amprenavir (véase también efavirenz a continuación).

Ritonavir: se produjo un incremento en el AUC, y la  $C_{\min}$  de amprenavir de un 64 % y un 508 %, respectivamente, y la  $C_{\max}$  descendió un 30 %, cuando se co-administró ritonavir (100 mg dos veces al día) con amprenavir cápsulas (600 mg dos veces al día) en comparación con los valores alcanzados tras administrar dosis de amprenavir cápsulas de 1.200 mg dos veces al día. En ensayos clínicos, se han utilizado dosis de 600 mg de amprenavir dos veces al día y de 100 mg de ritonavir dos veces al día; que confirman la seguridad y eficacia de este régimen.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): en un estudio farmacocinético, abierto, no en ayunas, se produjo una disminución en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de lopinavir de un 38%, 28% y 52% respectivamente, cuando se administró amprenavir (750 mg dos veces al día) en combinación con Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir dos veces al día). En el mismo estudio, se produjo un aumento del AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir del 72%, 12% y 483%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos tras administrar dosis estándar de amprenavir (1.200 mg dos veces al día).

Los valores de  $C_{\min}$  plasmática de amprenavir alcanzados con amprenavir (600 mg dos veces al día) en combinación con Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir dos veces al día) son aproximadamente un 40-50% menores que cuando amprenavir (600 mg dos veces al día) se administra en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día). La adición de más ritonavir a un régimen de amprenavir más Kaletra aumenta los valores de  $C_{\min}$  de lopinavir, pero no los valores de  $C_{\min}$  de amprenavir. No puede hacerse una recomendación de dosis para la administración conjunta de amprenavir y Kaletra, pero se recomienda un seguimiento estrecho ya que se desconocen la seguridad y eficacia de esta combinación.

- ***Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (INTI)***

Zidovudina: el AUC y  $C_{\max}$  de zidovudina se incrementaron en un 31 % y un 40 % respectivamente cuando se administró con amprenavir. El AUC y la  $C_{\max}$  de amprenavir no se alteraron. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra zidovudina en combinación con amprenavir.

Lamivudina: el AUC y  $C_{\max}$  de lamivudina y amprenavir, respectivamente, no sufrieron cambios cuando estos dos medicamentos se administraron simultáneamente. No es necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra lamivudina en combinación con amprenavir.



**Abacavir:** el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de abacavir no sufrieron modificaciones cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se incrementaron un 29 %, 27 % y 47 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra abacavir en combinación con amprenavir.

**Didanosina:** no se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético de Agenerase en combinación con didanosina, sin embargo, debido a su contenido en antiácidos, se recomienda espaciar la administración de didanosina y Agenerase al menos una hora (véase Antiácidos a continuación).

- ***Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTI):***

**Efavirenz:** se ha visto que efavirenz reduce la  $C_{\max}$ , AUC y  $C_{\min, ss}$  de amprenavir en, aproximadamente, un 40 % en adultos. Cuando se combina amprenavir con ritonavir, el efecto de efavirenz es compensado por el efecto farmacocinético potenciador del ritonavir. Por tanto, si se administra efavirenz en combinación con amprenavir (600 mg dos veces al día) y ritonavir (100 mg dos veces al día), no es necesario un ajuste de dosis.

Además, si se administra efavirenz en combinación con amprenavir y nelfinavir, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos.

No se recomienda el tratamiento con efavirenz en combinación con amprenavir y saquinavir dado que disminuiría la exposición a ambos inhibidores de la proteasa.

No se pueden hacer recomendaciones de dosis en relación a la administración conjunta de amprenavir con otro inhibidor de la proteasa y efavirenz en niños. Se debe evitar el uso de tales combinaciones en pacientes con insuficiencia hepática.

**Nevirapina:** El efecto de nevirapina sobre otros inhibidores de la proteasa y las limitadas evidencias disponibles, sugieren que nevirapina puede disminuir las concentraciones séricas de amprenavir.

**Delavirdina:** se produjo una reducción en el AUC,  $C_{\max}$ , y  $C_{\min}$  de delavirdina en un 61%, 47% y 88% respectivamente cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{\max}$ , y  $C_{\min}$  de amprenavir se incrementaron en un 130%, 40% y 125% respectivamente. No pueden darse recomendaciones de dosificación para la administración conjunta de amprenavir y delavirdina. Se recomienda especial cuidado si estos dos fármacos se emplean de forma conjunta, ya que delavirdina puede ser menos eficaz debido a concentraciones plasmáticas inferiores y potencialmente sub-terapéuticas.

No pueden hacerse recomendaciones de dosis para la co-administración de amprenavir y dosis bajas de ritonavir con delavirdina. Si se utilizan estos fármacos de forma concomitante se recomienda especial cuidado, y debe realizarse un estrecho control clínico y virológico ya que es difícil predecir el efecto de la combinación de amprenavir y ritonavir sobre delavirdina.

**Antibióticos/antifúngicos:**

**Rifabutina:** la administración de amprenavir junto con rifabutina dio lugar a un incremento del 193 % en el valor de AUC de rifabutina y a un incremento de las reacciones adversas debidas a rifabutina. Es probable que el aumento de la concentración plasmática de rifabutina se origine a causa de la inhibición por amprenavir del metabolismo de rifabutina mediado por la CYP3A4. Cuando es necesario desde el punto de vista clínico administrar rifabutina con Agenerase, se aconseja una reducción de la dosis de rifabutina de, al menos, la mitad de la dosis recomendada, aunque no se dispone de datos clínicos. Cuando se co-administra ritonavir puede producirse un mayor incremento de la concentración de rifabutina.

**Claritromicina:** el AUC y  $C_{\min}$  de claritromicina no sufrieron alteraciones y la  $C_{\max}$  disminuyó en un 10 % cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se incrementaron en un 18 %, 39 % y 15 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra claritromicina en combinación con amprenavir. Cuando se co-administra ritonavir puede producirse un mayor incremento de las concentraciones de claritromicina.

**Eritromicina:** no se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético de Agenerase en combinación con eritromicina, sin embargo, los niveles plasmáticos de ambos fármacos pueden verse incrementados si se administran conjuntamente.

**Ketoconazol / Itraconazol:** el AUC y  $C_{max}$  de ketoconazol se incrementaron en un 44 % y 19 % respectivamente cuando se administró solamente con amprenavir. El AUC de amprenavir aumentó en un 31 % y la  $C_{max}$  disminuyó en un 16 %, respectivamente. Es de esperar que las concentraciones de itraconazol aumenten de la misma forma que las de ketoconazol. No se considera necesario realizar ajustes de dosis de ninguno de los medicamentos cuando se administra ketoconazol o itraconazol en combinación con amprenavir. La co-administración de 700 mg de fosamprenavir con 100 mg de ritonavir dos veces al día y 200 mg de ketoconazol una vez al día, aumentó la  $C_{max}$  de ketoconazol en plasma en un 25% y el AUC (0- $\tau$ ) aumentó 2,69 veces en comparación a la administración de 200 mg de ketoconazol una vez al día sin la administración simultánea de fosamprenavir con ritonavir. La  $C_{max}$ , AUC y  $C_{min}$  de amprenavir no cambiaron. No se recomiendan dosis altas (>200 mg/día) de ketoconazol ni itraconazol cuando se está usando Agenerase con ritonavir.

### **Otras posibles interacciones**

Otros medicamentos que se mencionan a continuación, incluyendo ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4, pueden dar lugar a interacciones cuando se administran junto con Agenerase. Se desconoce el significado clínico de estas posibles interacciones y no ha sido investigado. Por lo tanto, se deben controlar en los pacientes las reacciones tóxicas asociadas a tales fármacos cuando éstos se utilicen en combinación con Agenerase.

**Antiácidos:** en base a los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa, es aconsejable no tomar antiácidos al mismo tiempo que Agenerase, dado que su absorción puede ser alterada. Se recomienda espaciar la administración de antiácidos y Agenerase al menos una hora.

**Anticonvulsivantes:** la administración concomitante de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) con amprenavir puede dar lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Estas combinaciones deberían usarse con precaución y se recomienda hacer un seguimiento de la concentración terapéutica (ver sección 4.4).

**Bloqueantes de los canales del calcio:** las concentraciones en suero de bloqueantes de canales de calcio tales como amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y verapamilo pueden verse aumentadas por acción de amprenavir, lo cual podría incrementar la actividad y toxicidad de estos fármacos.

**Agentes contra la disfunción eréctil:** en función de los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa, se deberían tomar precauciones cuando se prescriban inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil y vardenafil) a pacientes en tratamiento con Agenerase. La administración conjunta con Agenerase puede aumentar notablemente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de PDE5 y puede provocar reacciones adversas relacionadas, incluyendo hipotensión, cambios en la visión y priapismo (ver sección 4.4).

**Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir):** en un ensayo clínico donde se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, conjuntamente con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, se observó un aumento significativo de los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron aproximadamente un 86% (90% intervalo de confianza 82-89%). Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal en pacientes a los que se les ha administrado conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; pudiendo también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A, como budesonida. Por consiguiente, la administración concomitante de Agenerase con ritonavir y dichos glucocorticoides no está

recomendada salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (ver sección 4.4). Se deberá considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a un glucocorticoide que no se metabolice a través de la CYP3A4 (por ej. beclometasona). Además, en caso de retirada de glucocorticoide, debería realizarse una reducción progresiva de la dosis durante un mayor período de tiempo. De momento, se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.

*Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:* Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que dependen altamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como lovastatina y simvastatina, tengan un marcado incremento en sus concentraciones plasmáticas cuando se administran conjuntamente con Agenerase. Como el incremento de las concentraciones de inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, no se recomienda la combinación de estos fármacos con Agenerase. La atorvastatina depende menos de la CYP3A4 para su metabolismo. Cuando se emplea con Agenerase, debe administrarse la menor dosis posible de atorvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de la CYP3A4, y por lo tanto no se esperan interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina.

*Inmunosupresores:* se recomienda realizar un seguimiento frecuente de la concentración terapéutica de los niveles del inmunosupresor hasta que los niveles se hayan estabilizado pues las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrolimus pueden aumentar cuando se administran junto con amprenavir (ver sección 4.4).

*Midazolam:* midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP3A4. La administración concomitante con Agenerase con o sin ritonavir puede provocar un incremento en la concentración de esta benzodiazepina. No se han realizado estudios de interacción de medicamentos para la coadministración de Agenerase y benzodiazepinas. En base a los datos disponibles para otros inhibidores de CYP3A4, es de esperar que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra oralmente. Por tanto no se debe administrar Agenerase junto con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3), mientras que debe tenerse precaución cuando se administra Agenerase junto con midazolam parenteral. Los datos disponibles del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si se administra Agenerase con o sin ritonavir junto con midazolam parenteral, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar, que asegure un seguimiento clínico estrecho y tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.

*Metadona y derivados opiáceos:* la administración conjunta de metadona con amprenavir causó un descenso de la  $C_{max}$  y del AUC del enantiómero activo de la metadona (enantiómero R) de un 25% y 13% respectivamente, en tanto que  $C_{max}$ , AUC y  $C_{min}$  del enantiómero inactivo de la metadona (enantiómero S) disminuyeron en un 48%, 40% y 23% respectivamente. Cuando la metadona se administra conjuntamente con amprenavir, debe controlarse en los pacientes el síndrome de abstinencia a opiáceos, en particular si también se administra una dosis baja de ritonavir. En comparación con un grupo control histórico no equiparable, la administración conjunta de metadona y amprenavir causó un descenso de un 30%, 27% y 25% en el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de amprenavir en suero respectivamente. Actualmente no se pueden establecer recomendaciones relativas al ajuste de la dosis de amprenavir cuando amprenavir se administra junto con metadona debido a la baja fiabilidad propia de los controles históricos no equiparables.

*Anticoagulantes orales:* se recomienda realizar un seguimiento reforzado del “INR” (“International Normalised Ratio”, Cociente Internacional Normalizado) en caso de administrar Agenerase junto con warfarina u otros anticoagulantes orales, debido a una posible disminución o aumento de sus efectos antitrombóticos (ver sección 4.4).

***Esteroides:*** estrógenos y progestágenos pueden interactuar con amprenavir. No obstante, la información actualmente disponible no es suficiente para determinar la naturaleza de la interacción. La administración conjunta de 0,035 mg de etinil estradiol más 1,0 mg de noretindrona causó un descenso del AUC y la  $C_{\min}$  de amprenavir de un 22% y 20% respectivamente, no variando la  $C_{\max}$ . La  $C_{\min}$  de etinil estradiol aumentó un 32% mientras que el AUC y la  $C_{\min}$  de noretindrona aumentaron en un 18% y 45% respectivamente. Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos alternativos. Cuando se co-administra ritonavir, no puede predecirse el efecto sobre las concentraciones de los anticonceptivos hormonales, por tanto, también se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos.

***Antidepresivos tricíclicos:*** se recomienda realizar un seguimiento cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos de los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo desipramina y nortriptilina) cuando se administran concomitantemente con Agenerase (ver sección 4.4).

***Paroxetina:*** las concentraciones plasmáticas de paroxetina pueden verse significativamente disminuidas cuando se co-administra con amprenavir y ritonavir. Se desconoce aun el mecanismo de esta interacción. Basándonos en la comparación histórica, los parámetros farmacocinéticos de amprenavir no se ven alterados por la paroxetina. Por tanto, si se administra paroxetina junto con Agenerase y ritonavir, se recomienda el ajuste de la dosis de paroxetina basado en la valoración clínica de la respuesta antidepresiva. Además, se debe vigilar la respuesta antidepresiva de los pacientes que estén tomando una dosis fija de paroxetina y empiecen tratamiento con Agenerase y ritonavir.

***Otras sustancias:*** amprenavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otras sustancias entre las que se incluyen: clozapina, cimetidina, dapsona y loratadina. Algunos fármacos (por ejemplo lidocaína (por vía sistémica) y halofantrina) administrados con Agenerase pueden causar reacciones adversas graves. No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

***Embarazo:*** no hay datos adecuados sobre el uso de amprenavir en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

Este fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo tras un cuidadoso estudio de los posibles beneficios frente al riesgo potencial para el feto.

***Lactancia:*** se detectaron sustancias relacionadas con amprenavir en la leche de la rata, pero se desconoce si amprenavir se excreta en la leche humana. Un estudio de reproducción en ratas preñadas a las que se les administraron dosis desde el momento de la implantación uterina hasta el periodo de lactancia, mostró una reducción en la ganancia de peso corporal de la descendencia durante el periodo de lactancia. La exposición sistémica de las madres asociada con este hallazgo fue similar a la exposición en humanos, tras la administración de la dosis recomendada. El desarrollo posterior de esta descendencia, incluyendo fertilidad y capacidad de reproducción, no se vio afectado por la administración de amprenavir a la madre.

En consecuencia, se recomienda que las madres que estén siendo tratadas con Agenerase no den el pecho a sus hijos. Además, se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

La seguridad de Agenerase ha sido estudiada en adultos y niños de, al menos, 4 años de edad, en estudios clínicos controlados, en combinación con otros antirretrovirales. Las reacciones adversas que se consideran relacionadas con el uso de Agenerase son síntomas gastrointestinales, erupción y parestesia oral/perioral. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Agenerase fueron de carácter leve o moderado, de aparición temprana y, raramente, limitantes del tratamiento. En la mayoría de estas reacciones no está clara su vinculación con Agenerase, con el tratamiento utilizado al mismo tiempo para tratar la enfermedad por VIH o con el proceso de la enfermedad.

En niños, las características del perfil de seguridad son similares a las del observado en adultos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas según MedDRA por sistema corporal, órgano y frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes	≥1 /10
Frecuentes	≥1/100 , <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 , <1/100
Raras	≥1/10.000 , <1/1.000

Las categorías de frecuencias de las reacciones que se muestran a continuación se basan en datos de ensayos clínicos y de post-comercialización.

La mayoría de las reacciones adversas que se incluyen a continuación provienen de dos ensayos clínicos (PROAB3001, PROAB3006) que incluían a pacientes no tratados previamente IP a los que se administraron 1.200 mg de Agenerase dos veces al día. También se incluyen las reacciones (grado 2-4) notificadas por el investigador como atribuibles a la medicación en estudio, así como las anomalías de laboratorio resultantes del tratamiento de grado 3-4. Se advierte que las tasas originales en los grupos comparadores no se tuvieron en cuenta.

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes:	Hipercolesterolemia
Frecuentes:	Aumento de los triglicéridos, incremento de la amilasa, redistribución anormal de la grasa, anorexia
Poco frecuentes:	Hiperglucemia

El aumento de los triglicéridos, el incremento de la amilasa y la hiperglucemia (grado 3-4) se notificaron fundamentalmente en pacientes con niveles basales anormales.

Los aumentos de colesterol tuvieron una intensidad de grado 3-4.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Al administrar amprenavir en el estudio PROAB3001, los síntomas de redistribución anormal de grasa fueron poco frecuentes. De los 113 pacientes no sometidos previamente a terapia antirretroviral, tratados con amprenavir en combinación con lamivudina/zidovudina durante un promedio de 36 semanas, sólo se notificó un caso (una joroba de búfalo) (<1 %). En el estudio PROAB3006, se notificaron siete casos (3 %) de un total de 245 individuos tratados con anterioridad con INTI, tratados con amprenavir y en 27 (11 %) de 241 individuos tratados con indinavir, en combinación con varios INTI durante un promedio de 56 semanas ( $p < 0,001$ ).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (ver sección 4.4).

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Alteraciones del estado de ánimo, alteraciones depresivas

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Parestesia oral/perioral, temblores, alteraciones del sueño

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, flatulencia, vómitos

Frecuentes: Dolor abdominal, molestias abdominales, síntomas de dispepsia, heces blandas

#### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las transaminasas

Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia

El aumento de las transaminasas y la hiperbilirrubinemia (grado 3-4) fueron notificadas principalmente por pacientes con valores basales anormales. Casi todos los individuos con resultados anormales en las pruebas de la función hepática estaban infectados al mismo tiempo por el virus de la hepatitis B o C.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción

Poco frecuentes: Angioedema

Raras: Síndrome de Stevens Johnson

Las erupciones fueron generalmente de carácter leve a moderado, eritematosas o erupciones cutáneas maculopapulares, con o sin prurito, que aparecían durante la segunda semana de tratamiento y que se curaban espontáneamente en el espacio de dos semanas, sin interrumpir el tratamiento con amprenavir.

Tuvo lugar una mayor incidencia de erupción en individuos tratados con amprenavir en combinación con efavirenz. En pacientes tratados con amprenavir también han aparecido reacciones cutáneas graves o con riesgo para la vida (ver sección 4.4).

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado incrementos de la creatina fosfoquinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiolisis con el uso de inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con análogos de nucleósidos.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver sección 4.4).

En pacientes previamente tratados con IP a los que se administraron 600 mg de Agenerase cápsulas dos veces al día con dosis bajas de ritonavir, 100 mg dos veces al día, la naturaleza y frecuencia de reacciones adversas (grado 2-4) y las anormalidades de laboratorio de Grado 3/4 fueron similares a las observadas con Agenerase solo, con la excepción de niveles altos de triglicéridos, y niveles elevados de CPK, que fueron muy comunes en los pacientes que recibían Agenerase y dosis bajas de ritonavir.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

#### **4.9 Sobredosis**

Existe un escaso número de informes acerca de sobredosis con Agenerase. Si tiene lugar una sobredosis se debe controlar al paciente para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.8), proporcionando un tratamiento estándar de apoyo, si es necesario. Dado que amprenavir presenta una elevada unión a proteínas, no es probable que la diálisis sea de utilidad para reducir los niveles en sangre.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico; inhibidor de la proteasa, Código ATC: J05A E05.

##### Mecanismo de acción

Amprenavir es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH-1. Amprenavir se une al sitio activo de la proteasa del VIH-1 y, por tanto, previene el procesado de las poliproteínas precursoras virales gag y gag-pol lo que da lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas. La actividad antiviral *in vitro* observada con fosamprenavir se debe a la presencia de cantidades traza de amprenavir.

##### Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral *in vitro* de amprenavir fue evaluada frente a VIH-1 IIIB en líneas de células linfoblásticas infectadas tanto aguda como crónicamente (MT-4, CEM-CCRF, H9) y en linfocitos de sangre periférica. La concentración inhibitoria al 50 % (CI<sub>50</sub>) de amprenavir osciló de 0,012 a 0,08 micromolar en células con infección aguda y fue de 0,41 micromolar en células con infección crónica (1 µM = 0,50 µg/ml). La relación entre la actividad anti-VIH-1 *in vitro* de amprenavir y la inhibición de la replicación del VIH-1 en humanos no se ha establecido.

##### Resistencia

###### *In vitro*

Se han seleccionado aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a amprenavir durante los experimentos *in vitro* de pases en serie. Se asoció la reducción de la susceptibilidad a amprenavir con el desarrollo por parte del virus de mutaciones I50V o I84V o V321+I47V o I54M.

###### *In vivo*

a) Pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales

(Nota: Agenerase no está autorizado en pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales).

En los programas de desarrollo de amprenavir/fosamprenavir se han evaluado varios regímenes con o sin co-administración con ritonavir. Los análisis de las muestras de fracaso virológico realizados durante estos regímenes definieron cuatro vías principales de resistencia: V321+I47V, I50V, I54L/M y I84V. Otras mutaciones observadas que pueden contribuir a la resistencia fueron: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Cuando los pacientes sin tratamiento antirretroviral previo fueron tratados con dosis aprobadas de fosamprenavir/ritonavir, así como con otros regímenes con IPs potenciados, las mutaciones descritas fueron infrecuentes. Dieciséis de los 434 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día en ESS100732 experimentaron fracaso virológico en la semana 48 en los 14 aislados genotipados. Tres de los 14 aislados tuvieron mutaciones de resistencia a la proteasa. Se observó una mutación resistente en cada uno de los 3 aislados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respectivamente.

El análisis genotípico de los aislados de 13 de los 14 pacientes pediátricos mostró un fracaso virológico entre los 59 pacientes incluidos sin tratamiento antirretroviral previo, demostrando patrones de resistencia similares a los observados en adultos.

#### b) Pacientes tratados previamente con IPs

##### Amprenavir

En los ensayos en pacientes previamente tratados con IPs, como el PRO30017 (600 mg de amprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, en el sub-ensayo A y B con 80 y 37 pacientes respectivamente), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones: 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/L, I84V, I85V, L90M e I93L/M.

##### Fosamprenavir

En los ensayos con pacientes previamente tratados con IPs, como el APV30003 y su extensión, APV30005 (700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, n=107), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones a lo largo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V y L90M.

En los ensayos pediátricos APV20003 y APV29005, 67 pacientes tratados previamente con IPs recibieron fosamprenavir/ritonavir y de 22 aislados genotipados con fracaso virológico, en nueve pacientes aparecieron mutaciones en la proteasa relacionadas con el tratamiento. Los perfiles mutacionales fueron similares a los descritos en los pacientes adultos tratados previamente con IPs tratados con fosamprenavir/ritonavir.

##### **Análisis basado en la prueba de resistencia genotípica**

Los sistemas de interpretación genotípica pueden utilizarse para estimar la actividad de amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir en pacientes con resistencias a IPs aisladas. El algoritmo vigente (Julio 2006) ANRS AC-11 para fosamprenavir / ritonavir define resistencia como la presencia de las mutaciones V32I+I47A/V ó I50V o al menos cuatro de entre las siguientes mutaciones: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V y L90M y se asocia con aumento de la resistencia fenotípica a fosamprenavir con ritonavir, así como con una reducción de la probabilidad de respuesta virológica (resistencia). Las conclusiones respecto a la importancia de mutaciones particulares o patrones mutacionales están sujetas a cambios en función de los datos adicionales, y se recomienda que siempre se consulten los sistemas de interpretación vigentes para analizar los resultados de la prueba de resistencia.



## **Análisis basado en la prueba de resistencia fenotípica**

Los sistemas de interpretación fenotípica validados clínicamente pueden utilizarse, en asociación con datos genotípicos, para estimar la actividad de amprenavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir en pacientes con aislados resistentes a IPs. Las compañías de diagnóstico de prueba de resistencia han desarrollado límites fenotípicos clínicos para FPV/RTV que pueden utilizarse para interpretar los resultados de las pruebas de resistencia.

### **Resistencia cruzada**

Durante los experimentos *in vitro* de pases en serie se han seleccionado aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a amprenavir. La susceptibilidad reducida a amprenavir se relacionó con el desarrollo de mutaciones I50V o I84V o V32I+I47V o I54M por parte del virus. Cada uno de estos cuatro patrones genéticos asociados con susceptibilidad reducida a amprenavir produce alguna resistencia cruzada con ritonavir, aunque la susceptibilidad a indinavir, nelfinavir, y saquinavir generalmente se mantiene. Actualmente hay datos sobre resistencia cruzada entre amprenavir y otros inhibidores de la proteasa para los 4 mecanismos de resistencia a fosamprenavir, bien sola o en combinación con otras mutaciones. Basándose tanto en los datos obtenidos de veinticinco pacientes no tratados previamente con antirretrovirales que fracasaron a un tratamiento con fosamprenavir (uno de los cuales mostró resistencia basal a lopinavir y saquinavir y otro a tipranavir), los mecanismos de resistencia asociados con amprenavir producen una resistencia cruzada con atazanavir/ritonavir (tres de 25 aislados), darunavir/ritonavir (cuatro de 25 aislados), indinavir/ritonavir (uno de 25 aislados), lopinavir/ritonavir (tres de 24 aislados), saquinavir (tres de 24 aislados) y tipranavir/ritonavir (cuatro de 24 aislados). Por el contrario, amprenavir mantiene la actividad frente algunos aislados resistentes a otros IPs, dependiendo del número y tipo de mutaciones de resistencia de la proteasa presentes en los aislados.

El número de mutaciones clave de resistencia a IP incrementa notablemente cuanto más tiempo se utiliza un tratamiento conteniendo IP que no funciona. Se recomienda la interrupción temprana de terapias que fracasan con el fin de limitar la acumulación de múltiples mutaciones, que pueden perjudicar a un tratamiento de rescate posterior.

No es probable que se produzca resistencia cruzada entre amprenavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa, dado que los objetivos enzimáticos son diferentes.

No se recomienda el uso de Agenerase en monoterapia debido a la rápida aparición de virus resistentes.

### **Experiencia Clínica:**

Adultos tratados con IP, Agenerase cápsulas potenciado

La evidencia de la eficacia de Agenerase en combinación con ritonavir 100 mg dos veces al día se basa en el ensayo PRO30017, un estudio abierto, aleatorizado en adultos previamente tratados con IP que experimentaron fallo virológico (carga viral  $\geq 1.000$  copias/ml), que recibieron Agenerase (600 mg dos veces al día) en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día) y análogos de nucleósido (INTI) o un régimen de tratamiento estándar de IP, en su mayoría potenciados con dosis bajas de RTV.

En el subensayo A del PRO30017 se incluyeron ciento sesenta y tres (163) pacientes infectados con virus sensibles a Agenerase, al menos otro IP, y al menos a un INTI. El análisis principal evaluó la no inferioridad de APV/r en comparación con el grupo de tratamiento estándar de IP, en relación al cambio medio respecto a la situación basal con respecto al tiempo (AAUCMB) en la carga viral en plasma (ARN VIH-1) en la semana 16, usando un margen de no-inferioridad de 0,4 log<sub>10</sub> copias/ml.

Resultados en la semana 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	IP estándar (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Diferencia de tratamientos
<i>Características basales</i>			
Mediana del ARN de VIH-1 (log <sub>10</sub> copias/ml) (intervalo)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana de CD4 (células/ml) (intervalo)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Número de IPs previos [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediana del número de mutaciones <sup>1</sup> primarias asociadas a IP	1,0 (intervalo 0-2)	1,0 (intervalo 0-2)	
Número de INTI previos [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
Resultados <sup>a</sup>			
Media del ARN de VIH-1 en plasma (AAUCMB) (log <sub>10</sub> copias/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043b (-0,250; 0,335)c
ARN de VIH-1 en plasma inferior a 400 copias/ml (%)	66	70	6 (-21; 9)c

<sup>a</sup> Población por Intención de Tratar (Expuestos): Análisis observado

<sup>b</sup> Diferencia estratificada media

<sup>c</sup> 95% intervalo de confianza

<sup>1</sup> Las mutaciones primarias fueron definidas por la IAS USA en el momento del análisis original, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Niños altamente pretratados, Agenerase no potenciado

La evidencia de la eficacia de Agenerase no potenciado se basó en dos ensayos clínicos no controlados que incluyeron 288 niños con edades entre 2 y 18 años, infectados por VIH, de los cuales 152 habían sido previamente tratados con IP. Los ensayos evaluaron Agenerase solución oral y cápsulas a dosis de 15 mg/kg tres veces al día, 20 mg/kg tres veces al día, 20 mg/kg dos veces al día y 22,5 mg/kg dos veces al día, aunque la mayoría de ellos recibieron 20 mg/kg dos veces al día. Los niños a partir de 13 años y con peso de al menos 50 kg recibieron 1.200 mg de Agenerase dos veces al día. No se administraron concomitantemente dosis bajas de ritonavir y la mayoría de los pacientes tratados previamente con IP tuvieron una exposición previa al menos a uno (78%) o dos (42%) de los INTI coadministrados con Agenerase. En la Semana 48, aproximadamente el 25% tenía RNA de VIH-1 < 10.000 copias/ml y el 9% < 400 copias/ml con una mediana de cambio respecto del valor basal en las células CD4+, de 26 células/mm<sup>3</sup> (n=74).

En base a estos datos, se debe considerar con cautela el beneficio esperado del tratamiento con Agenerase no potenciado, con el fin de mejorar la terapia en niños previamente tratados con IP.

No existen datos de la eficacia de Agenerase potenciado en niños.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** tras su administración por vía oral, amprenavir se absorbe bien y rápidamente. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta debido a la falta de una formulación intravenosa aceptable para su utilización en el hombre. Aproximadamente el 90 % de una dosis de amprenavir radiomarcado administrada por vía oral se recuperó en la orina y las heces, fundamentalmente como metabolitos de amprenavir. Tras la administración oral, el tiempo medio ( $t_{max}$ ) para alcanzar las concentraciones máximas en suero de amprenavir es de 1-2 horas para la cápsula y de, aproximadamente, 0,5 a 1 hora horas para la solución oral. Se observa un segundo pico al cabo de 10 a 12 horas lo cual puede representar un retraso en la absorción o bien circulación enterohepática.

A las dosis terapéuticas (1.200 mg dos veces al día), el valor medio de concentración máxima en el estado de equilibrio ( $C_{max,ss}$ ) de las cápsulas de amprenavir, es de 5,36 (0,92-9,81)  $\mu\text{g/ml}$  y de la concentración mínima en el estado de equilibrio ( $C_{min,ss}$ ) es de 0,28 (0,12-0,51)  $\mu\text{g/ml}$ . El valor medio de AUC durante un intervalo de dosis de 12 horas es de 18,46 (3,02-32,95)  $\mu\text{.h/ml}$ . Se ha demostrado que las cápsulas de 50 y 150 mg son bioequivalentes. La biodisponibilidad de la solución oral a dosis equivalentes, es inferior a la de las cápsulas, siendo los valores de AUC y  $C_{max}$  aproximadamente un 14 % y un 19 % más bajos respectivamente (ver sección 4.2).

El AUC y  $C_{min}$  de amprenavir aumentaron en un 64% y un 508% respectivamente, y la  $C_{max}$  descendió en un 30% cuando se co-administró ritonavir (100 mg dos veces al día) con amprenavir (600 mg dos veces al día) en comparación con los valores alcanzados tras administrar dosis de amprenavir de 1.200 mg dos veces al día.

Mientras que administración de amprenavir con los alimentos da lugar a una reducción del 25 % en el AUC, no tiene ningún efecto sobre la concentración de amprenavir en suero 12 horas después de la administración de la dosis ( $C_{12}$ ). Por lo tanto, aunque los alimentos afectan el grado y velocidad de absorción, la concentración mínima en estado de equilibrio ( $C_{min,ss}$ ) no se vio afectada por la ingesta de alimentos.

**Distribución:** el volumen de distribución aparente es de, aproximadamente, 430 litros (6 l/kg asumiendo un peso corporal de 70 kg), lo cual es indicativo de un gran volumen de distribución, con una libre penetración de amprenavir en los tejidos fuera de la circulación sistémica. La concentración de amprenavir en el líquido cefalorraquídeo es inferior al 1 % de la concentración plasmática.

En estudios *in vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de amprenavir es de, aproximadamente, un 90 %. Amprenavir se une principalmente a la glicoproteína ácida alfa<sub>1</sub> (GAA), pero también a la albúmina. Se ha demostrado que las concentraciones de GAA disminuyen durante el curso del tratamiento antirretroviral. Este cambio disminuirá la concentración total de principio activo en plasma, aunque es probable que la cantidad de amprenavir sin unir, que es la fracción activa, permanezca inalterada. Mientras que las concentraciones absolutas de fármaco libre permanecen constantes, el porcentaje de sustancia activa libre fluctuará directamente pasando las concentraciones totales de sustancia activa en el estado de equilibrio de  $C_{max,ss}$  a  $C_{min,ss}$  en el periodo de administración de la dosis. Esto dará lugar a una fluctuación en el volumen de distribución aparente de sustancia activa total, aunque el volumen de distribución de sustancia activa libre no cambia.

Generalmente no se observan interacciones con desplazamiento del lugar de unión clínicamente significativas que impliquen a fármacos que se unen principalmente a la GAA. Por lo tanto, es muy improbable que se produzcan interacciones con amprenavir debidas a desplazamiento por unión a proteínas.

**Metabolismo:** amprenavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose menos del 3 % inalterado en orina. La principal vía metabólica tiene lugar mediante la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Amprenavir es sustrato de la CYP3A4 y la inhibe. En consecuencia, los fármacos que son inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4 tienen que ser utilizados con precaución cuando se administren al mismo tiempo que Agenerase (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

**Eliminación:** la semivida de eliminación plasmática de amprenavir está en el intervalo de 7,1 a 10,6 horas. La semivida de eliminación plasmática de amprenavir disminuye cuando se co-administra Agenerase cápsulas con ritonavir. Tras la administración de múltiples dosis de amprenavir por vía oral (1.200 mg dos veces al día), no tiene lugar una acumulación significativa de sustancia activa. La principal vía de eliminación de amprenavir es a través del metabolismo hepático, excretándose menos del 3 % inalterado en orina. Los metabolitos y el amprenavir inalterado representan, aproximadamente, el 14 % de la dosis de amprenavir administrada que aparece en la orina y, aproximadamente, el 75 % en las heces.

### **Poblaciones especiales:**

**Niños:** la farmacocinética de amprenavir en niños (a partir de 4 años) es similar a la de los adultos. Dosis de 20 mg/kg dos veces al día y de 15 mg/kg tres veces al día con cápsulas de Agenerase, proporcionaron una exposición diaria a amprenavir similar a la obtenida con 1.200 mg dos veces al día en adultos. La biodisponibilidad de amprenavir a partir de la solución oral es un 14 % inferior a la obtenida a partir de las cápsulas; por lo tanto, Agenerase cápsulas y Agenerase solución oral no son intercambiables miligramo a miligramo.

**Pacientes de edad avanzada:** no se ha estudiado la farmacocinética de amprenavir en pacientes mayores de 65 años.

**Insuficiencia renal:** no se han estudiado específicamente los pacientes con insuficiencia renal. Menos del 3 % de la dosis terapéutica de amprenavir se excreta inalterada en orina. El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir debería ser mínimo, por lo que no se considera necesario un ajuste de dosis inicial. El aclaramiento renal de ritonavir también es insignificante; por tanto, el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir y ritonavir debe ser mínimo.

**Insuficiencia hepática:** la farmacocinética de amprenavir se encuentra alterada significativamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. El AUC se incrementó hasta casi el triple en pacientes con insuficiencia moderada y hasta cuatro veces más en pacientes con insuficiencia hepática grave. El aclaramiento también disminuyó de forma correlativa al AUC. Por lo tanto, se debe reducir la dosis en estos pacientes (ver sección 4.2). Los regímenes de dosificación proporcionarán niveles plasmáticos de amprenavir comparables a los alcanzados en individuos sanos a los que se administraron dosis de 1.200 mg dos veces al día sin administración concomitante de ritonavir.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con amprenavir en ratones y ratas, se produjeron adenomas hepatocelulares benignos en machos con exposiciones equivalentes a 2,0 veces (ratones) o 3,8 veces (ratas) la administración de dosis de 1.200 mg de amprenavir solo dos veces al día en humanos. Se observaron focos hepatocelulares alterados en ratones machos a dosis que fueron al menos 2,0 veces la exposición terapéutica humana.

Se observó una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en todos los grupos de tratamiento de ratones macho con amprenavir. Sin embargo, el aumento no fue diferente en su significación estadística de los ratones macho control por las pruebas adecuadas. No se ha aclarado el mecanismo para los adenomas y carcinomas hepatocelulares encontrados en estos estudios y la significación de los efectos observados para los humanos es incierta. Sin embargo, hay pocas evidencias de los datos de exposición en humanos, tanto de ensayos clínicos como del empleo comercial, que sugieran que esos hallazgos tienen significación clínica.

Amprenavir no resultó mutagénico o genotóxico en una serie de pruebas de toxicidad genética *in vivo* e *in vitro*, incluyendo retromutación en bacterias (Test de Ames), linfoma de ratón, micronúcleo en rata y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos periféricos.

En los estudios de toxicología realizados con animales maduros, los hallazgos clínicamente relevantes se limitaron en su mayoría a alteraciones en el hígado y gastrointestinales. La toxicidad hepática consistió en incrementos en las enzimas hepáticas, pesos del hígado y hallazgos microscópicos incluyendo necrosis en hepatocitos. En el uso clínico, se puede controlar y detectar esta toxicidad hepática, realizando determinaciones de AST, ALT y actividad de fosfatasa alcalina. No obstante, en los pacientes tratados en los estudios clínicos no se ha detectado toxicidad hepática significativa durante la administración de Agenerase o tras la interrupción del tratamiento.

Amprenavir no afectó la fertilidad.

En los estudios con animales no produjo efectos tóxicos locales ni capacidad de sensibilización, pero se identificaron ligeras propiedades irritantes en el ojo del conejo.

Los estudios de toxicidad realizados en animales jóvenes tratados desde los cuatro días de edad, dieron como resultado una elevada mortalidad tanto en los animales de control como en los que recibieron amprenavir. Estos resultados implican que los animales jóvenes no disponen de vías metabólicas completamente desarrolladas que les permitan excretar amprenavir o algunos componentes críticos de la formulación (por ejemplo, propilenglicol, PEG 400). No obstante, no se puede excluir la posibilidad de reacción anafiláctica relacionada con el PEG 400. En los estudios clínicos, todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de amprenavir en niños menores de cuatro años.

En ratones, ratas y conejas preñadas no aparecieron efectos importantes sobre el desarrollo del embrión y del feto. No obstante, con exposiciones sistémicas en plasma notablemente inferiores (conejas) o no significativamente más elevadas (rata) que las exposiciones esperadas en humanos durante la administración terapéutica, se observaron una serie de cambios menores incluyendo elongación del timo y variaciones menores en el esqueleto, indicativos de retraso en el desarrollo. Se observó un aumento del peso de la placenta dependiente de la dosis en conejo y rata lo cual puede indicar la existencia de efectos sobre la función placentaria. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres en edad fértil que estén tomando Agenerase, tomen unas medidas anticonceptivas eficaces (por ejemplo métodos de barrera).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Cubierta de la cápsula:*

gelatina,  
glicerol,  
d-sorbitol (E420) y solución de sorbitanos,  
dióxido de titanio,  
tinta de impresión roja.

*Contenido de la cápsula:*

succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS),  
macrogol 400 (PEG 400),  
propilenglicol.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos blancos de polietileno de alta densidad que contienen 480 cápsulas.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/148/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20 Octubre 2000

Fecha de la última renovación: 17 Noviembre 2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 150 mg cápsulas blandas

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 150 mg de amprenavir.

Excipientes:  
d-sorbitol (E420)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula blanda.

Oblonga, opaca, de color blanquecino a crema, impresa con los caracteres "GX CC2".

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Agenerase, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana), previamente tratados con inhibidores de la proteasa (IP). Agenerase cápsulas debe administrarse normalmente con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético de amprenavir (ver secciones 4.2 y 4.5). La elección de amprenavir debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes (ver sección 5.1).

No se ha demostrado el beneficio de Agenerase reforzado con ritonavir en pacientes no tratados previamente con IP (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Se debe insistir a los pacientes sobre la importancia de que cumplan el régimen de dosis completo recomendado.

Agenerase se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.

Agenerase también está disponible en forma de solución oral para niños o adultos que no puedan tragar las cápsulas. La biodisponibilidad de amprenavir a partir de la solución oral es un 14 % inferior a la biodisponibilidad a partir de las cápsulas; por lo tanto, las cápsulas de Agenerase y la solución oral de Agenerase no son intercambiables miligramo a miligramo (ver sección 5.2).

Adultos y adolescentes a partir de 12 años (de más de 50 kg de peso): la dosis recomendada de Agenerase cápsulas es de 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Si las cápsulas de Agenerase se utilizan sin el efecto refuerzo de ritonavir, se deben utilizar dosis más altas de Agenerase (1.200 mg dos veces al día).

Niños (4 a 12 años) y pacientes de menos de 50 kg de peso: la dosis recomendada de Agenerase cápsulas es de 20 mg/kg de peso corporal dos veces al día, en combinación con otros agentes antirretrovirales, sin exceder una dosis total diaria de 2.400 mg.

Todavía no se han evaluado en niños la farmacocinética, eficacia y seguridad de Agenerase en combinación con dosis bajas de ritonavir u otros inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, debe evitarse el uso de tales combinaciones en niños.

Niños menores de 4 años: Agenerase no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

Pacientes de edad avanzada: no se han estudiado la farmacocinética, eficacia y seguridad de amprenavir en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: no se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática: la principal vía de metabolismo de amprenavir es a través del hígado. Agenerase cápsulas debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha determinado la eficacia clínica ni la seguridad en este grupo de pacientes. Para pacientes con insuficiencia hepática, se dispone de datos farmacocinéticos para el empleo de Agenerase cápsulas sin el efecto refuerzo de ritonavir. En función de los datos farmacocinéticos, la dosis de Agenerase debe reducirse a 450 mg dos veces al día en pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada y a 300 mg dos veces al día en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave. No se pueden hacer recomendaciones de dosis en niños con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

No se ha estudiado el uso de amprenavir en combinación con ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática. No pueden hacerse recomendaciones de dosis para esta combinación. La administración concomitante debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, y está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

No se debe administrar Agenerase junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración conjunta puede dar lugar a una inhibición competitiva del metabolismo de estos fármacos y a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida como arritmia cardiaca (por ejemplo, amiodarona, bepridil, quinidina, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida), depresión respiratoria y/o sedación prolongada (p.ej. triazolam por vía oral y midazolam por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5)) o vasoespasmo o isquemia periféricos e isquemia de otros tejidos, incluyendo isquemia cerebral o de miocardio (por ejemplo, derivados del cornezuelo de centeno).

Agenerase en combinación con ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Está contraindicada la combinación de rifampicina con Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

No se debe administrar Agenerase con ritonavir junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que son altamente dependientes del metabolismo por CYP2D6, por ejemplo flecainida y propafenona (ver sección 4.5).



No se deben utilizar preparados de plantas que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) mientras se está tomando amprenavir, debido al riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas y de disminución de los efectos clínicos de amprenavir (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar a los pacientes de que Agenerase, o cualquier otro tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por VIH y de que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH.

No se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Agenerase, eviten el riesgo de transmisión del VIH a los demás a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Se debe continuar tomando precauciones adecuadas.

En base a los conocimientos farmacodinámicos actuales, se debe utilizar amprenavir con, al menos, otros dos antirretrovirales. Cuando se administra amprenavir en monoterapia aparecen rápidamente virus resistentes (ver sección 5.1). Agenerase cápsulas debe administrarse normalmente en combinación con dosis bajas de ritonavir y en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver sección 4.2).

**Enfermedad hepática:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de amprenavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Agenerase cápsulas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave cuando se utiliza en combinación con ritonavir (ver sección 4.3). Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar también la información relevante del producto para estos fármacos.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deben ser controlados de acuerdo con la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Medicamentos-interacciones

No se recomienda el uso concomitante de Agenerase con ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por la CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5)

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa lovastatina y simvastatina dependen en gran medida de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo tanto no se recomienda el empleo conjunto de Agenerase con simvastatina o lovastatina debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis. También debe tenerse cuidado si Agenerase se emplea conjuntamente con atorvastatina, que es metabolizada en menor grado por la CYP3A4. En este caso, debe considerarse una reducción de la dosis de atorvastatina. Si el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está indicado, se recomiendan pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Es posible controlar la concentración de algunas de las sustancias que pueden provocar reacciones adversas graves o que representen un riesgo para la vida, tales como carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, antidepresivos tricíclicos, y warfarina (controlar el "INR") lo cual reduciría al máximo la aparición de posibles problemas de seguridad debidos al uso conjunto.

No se recomienda la administración concomitante de Agenerase con halofantrina o lidocaína (vía sistémica) (ver sección 4.5).

El uso de anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) debe realizarse con precaución. En pacientes que toman concomitantemente estos medicamentos, Agenerase puede ser menos eficaz debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de amprenavir (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica de medicamentos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) cuando se coadministran con Agenerase (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando Agenerase se usa concomitantemente con inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafilo y vardenafilo) (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando Agenerase se usa concomitantemente con delavirdina (ver sección 4.5).

Se recomienda reducir la dosis de rifabutina en al menos un 50 % cuando se administra con Agenerase. Puede ser necesario reducir aún más la dosis cuando se coadministra con ritonavir (ver sección 4.5).

Dada la posibilidad de aparición de interacciones metabólicas con amprenavir, puede modificarse la eficacia de los anticonceptivos hormonales, si bien es insuficiente la información para pronosticar la naturaleza de las interacciones. Por lo tanto, se aconseja la utilización de métodos alternativos anticonceptivos en mujeres en edad fértil (ver sección 4.5).

La administración conjunta de amprenavir con metadona da lugar a una disminución de las concentraciones de metadona. Por tanto, cuando la metadona se administra conjuntamente con amprenavir, debe controlarse en los pacientes el síndrome de abstinencia a opiáceos, en particular si también se administra una dosis baja de ritonavir. Actualmente no pueden establecerse recomendaciones sobre el ajuste de dosis de amprenavir cuando éste se administra junto con metadona.

Agenerase contiene vitamina E (109 UI/cápsula de 150 mg), por lo que no se recomienda la administración de un suplemento adicional de vitamina E.

Agenerase cápsulas también contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Debido al posible riesgo de toxicidad derivado del alto contenido de propilenglicol de la solución oral de Agenerase, esta formulación está contraindicada en niños menores de cuatro años y debe ser utilizada con precaución en otros grupos de pacientes. Se debe consultar el Resumen de las Características del Producto de Agenerase solución oral para encontrar la información de prescripción completa.

#### Erupción/reacciones cutáneas

La mayoría de los pacientes con erupción leve o moderada pueden continuar con Agenerase. Antihistamínicos apropiados (por ejemplo dihidrocloruro de cetirizina) pueden reducir el prurito y acelerar la curación de la erupción. Debe interrumpirse el tratamiento con Agenerase de forma permanente cuando la erupción esté acompañada por síntomas sistémicos o síntomas de alergia o cuando la mucosa esté afectada (ver sección 4.8).

#### Hiperglucemia

En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa, se han notificado casos de diabetes mellitus de nueva aparición, hiperglucemia o exacerbaciones de diabetes mellitus existente. En algunos de ellos, la hiperglucemia fue grave y, en algunos casos, estuvo asociada con cetoacidosis. Muchos de los pacientes presentaban un estado médico confuso, precisando algunos de ellos tratamiento con agentes que han sido relacionados con el desarrollo de

diabetes mellitus o hiperglucemia. La medición de la glucosa en sangre se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y a intervalos periódicos durante el tratamiento.

### Lipodistrofia

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa.

### Aumento de lípidos

El tratamiento con amprenavir provoca aumento de la concentración de triglicéridos y colesterol. Se deben controlar los niveles de triglicéridos y colesterol antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y a intervalos periódicos durante el tratamiento, ver sección 4.8. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

### Pacientes hemofílicos

Se han comunicado casos de incremento de la hemorragia, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes hemofílicos tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se volvió a introducir si se había interrumpido. Se ha considerado una relación causal, aunque no se ha determinado el mecanismo de acción. En consecuencia, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de un incremento de la hemorragia.

### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaure una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se han llevado a cabo estudios de interacción con amprenavir como único inhibidor de proteasa. Cuando amprenavir y ritonavir se administran al mismo tiempo, el perfil de interacción metabólico de ritonavir puede predominar, ya que ritonavir es un inhibidor más potente de la CYP3A4. Ritonavir

también inhibe CYP2D6 e induce CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa. Por tanto, debe consultarse la ficha técnica completa de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y ritonavir.

Amprenavir y ritonavir se metabolizan principalmente en el hígado mediante la enzima CYP3A4. Por tanto, los fármacos que también poseen esta ruta metabólica o modifican la actividad de la CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética de amprenavir. Análogamente, amprenavir y ritonavir también puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que compartan esta vía metabólica.

### **Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3)**

#### Sustratos de la CYP3A4 con margen terapéutico estrecho

Agenerase no debe administrarse concurrentemente con medicamentos de margen terapéutico estrecho que contienen principios activos que son sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La coadministración puede dar lugar a una inhibición competitiva del metabolismo de estos fármacos incrementando así su nivel plasmático y conduciendo a la aparición de reacciones adversas graves y/o de riesgo para la vida tales como arritmia cardíaca (por ejemplo, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) o vasoespasma periférico o isquemia (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina).

#### Sustratos de la CYP2D6 con margen terapéutico estrecho

Cuando se utiliza Agenerase junto con ritonavir no deben administrarse medicamentos que contengan principios activos que sean altamente dependientes del metabolismo por la CYP2D6 y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves y/o de riesgo para la vida. Estos principios activos incluyen flecainida y propafenona.

#### Rifampicina

La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4 que ha demostrado causar una disminución de un 82% en el AUC de amprenavir, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias. Durante los intentos para vencer la disminuida exposición se aumentó la dosis de otros inhibidores de la proteasa con ritonavir observándose una alta frecuencia de reacciones hepáticas. La combinación de rifampicina y Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).

#### Hipérico (*Hypericum perforatum*)

Los niveles séricos de amprenavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparados de planta medicinal hipérico (*Hypericum perforatum*). Esto se debe a la inducción de enzimas metabolizadoras del fármaco por el hipérico. Por consiguiente, los preparados de plantas que contienen hipérico no deben combinarse con Agenerase. Si un paciente ya está tomando hipérico, hay que comprobar los niveles de amprenavir y, si es posible, los de virus e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de amprenavir pueden aumentar al interrumpir la administración del hipérico. Puede necesitarse un ajuste de dosis de amprenavir. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas tras cesar el tratamiento con el hipérico.

#### Otras combinaciones

Hay que tener en cuenta que se obtuvieron los siguientes datos de interacción en adultos.

### **Antirretrovirales**

#### • ***Inhibidores de la proteasa (IP)***

**Indinavir:** se produjo una reducción en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de indinavir de un 38 %, 27 % y 22 % respectivamente cuando se administró con amprenavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir aumentaron un 33 %, 25 % y 18 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra indinavir en combinación con amprenavir.

Saquinavir: el AUC y  $C_{\min}$  de saquinavir disminuyeron en un 19 % y 48 %, respectivamente y se incrementó la  $C_{\max}$  en un 21 %, cuando se administró con amprenavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se redujeron un 32 %, 14 % y 37 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra saquinavir en combinación con amprenavir.

Nelfinavir: se produjo un incremento en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de nelfinavir de un 15 %, 14 % y 12 % respectivamente, cuando se administró con amprenavir. El valor de  $C_{\max}$  de amprenavir disminuyó un 14 % mientras que el AUC y la  $C_{\min}$  aumentaron un 9 % y 189 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra nelfinavir en combinación con amprenavir (véase también efavirenz a continuación).

Ritonavir: se produjo un incremento en el AUC y la  $C_{\min}$  de amprenavir de un 64 % y un 508 %, respectivamente, y la  $C_{\max}$  descendió un 30%, cuando se co-administró ritonavir (100 mg dos veces al día) con amprenavir cápsulas (600 mg dos veces al día) en comparación con los valores alcanzados tras administrar dosis de amprenavir cápsulas de 1.200 mg dos veces al día. En ensayos clínicos, se han utilizado dosis de 600 mg de amprenavir dos veces al día y de 100 mg de ritonavir dos veces al día; que confirman la seguridad y eficacia de este régimen.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): en un estudio farmacocinético, abierto, no en ayunas, se produjo una disminución en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de lopinavir de un 38%, 28% y 52% respectivamente, cuando se administró amprenavir (750 mg dos veces al día) en combinación con Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir dos veces al día). En el mismo estudio, se produjo un aumento del AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir del 72%, 12% y 483%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos tras administrar dosis estándar de amprenavir (1.200 mg dos veces al día).

Los valores de  $C_{\min}$  plasmática de amprenavir alcanzados con amprenavir (600 mg dos veces al día) en combinación con Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir dos veces al día) son aproximadamente un 40-50% menores que cuando amprenavir (600 mg dos veces al día) se administra en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día). La adición de más ritonavir a un régimen de amprenavir más Kaletra aumenta los valores de  $C_{\min}$  de lopinavir, pero no los valores de  $C_{\min}$  de amprenavir. No puede hacerse una recomendación de dosis para la administración conjunta de amprenavir y Kaletra, pero se recomienda un seguimiento estrecho ya que se desconocen la seguridad y eficacia de esta combinación.

- ***Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (INTI):***

Zidovudina: el AUC y  $C_{\max}$  de zidovudina se incrementaron en un 31 % y un 40 % respectivamente cuando se administró con amprenavir. El AUC y la  $C_{\max}$  de amprenavir no se alteraron. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra zidovudina en combinación con amprenavir.

Lamivudina: el AUC y  $C_{\max}$  de lamivudina y amprenavir, respectivamente, no sufrieron cambios cuando estos dos medicamentos se administraron simultáneamente. No es necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra lamivudina en combinación con amprenavir.

Abacavir: el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de abacavir no sufrieron modificaciones cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se incrementaron un 29 %, 27 % y 47 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra abacavir en combinación con amprenavir.

Didanosina: no se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético de Agenerase en combinación con didanosina, sin embargo, debido a su contenido en antiácidos, se recomienda espaciar la administración de didanosina y Agenerase al menos una hora (véase Antiácidos a continuación).

- ***Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTI):***

Efavirenz: se ha visto que efavirenz reduce la  $C_{max}$ , AUC y  $C_{min, ss}$  de amprenavir en, aproximadamente, un 40 % en adultos. Cuando se combina amprenavir con ritonavir, el efecto de efavirenz es compensado por el efecto farmacocinético potenciador del ritonavir. Por tanto, si se administra efavirenz en combinación con amprenavir (600 mg dos veces al día) y ritonavir (100 mg dos veces al día), no es necesario un ajuste de dosis.

Además, si se administra efavirenz en combinación con amprenavir y nelfinavir, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos.

No se recomienda el tratamiento con efavirenz en combinación con amprenavir y saquinavir dado que disminuiría la exposición a ambos inhibidores de la proteasa.

No se pueden hacer recomendaciones de dosis en relación a la administración conjunta de amprenavir con otro inhibidor de la proteasa y efavirenz en niños. Se debe evitar el uso de tales combinaciones en pacientes con insuficiencia hepática.

Nevirapina: El efecto de nevirapina sobre otros inhibidores de la proteasa y las limitadas evidencias disponibles, sugieren que nevirapina puede disminuir las concentraciones séricas de amprenavir.

Delavirdina: Se produjo un descenso en el AUC,  $C_{max}$ , y  $C_{min}$  de delavirdina de un 61%, 47% y 88% respectivamente cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{max}$ , y  $C_{min}$  de amprenavir se incrementaron en un 130%, 40% y 125% respectivamente. No pueden darse recomendaciones de dosificación para la administración conjunta de amprenavir y delavirdina. Se recomienda especial cuidado si estos dos fármacos se emplean de forma conjunta, ya que delavirdina puede ser menos eficaz debido a concentraciones plasmáticas inferiores y potencialmente sub-terapéuticas.

No pueden hacerse recomendaciones de dosis para la co-administración de amprenavir y dosis bajas de ritonavir con delavirdina. Si se utilizan estos fármacos de forma concomitante se recomienda especial cuidado, y debe realizarse un estrecho control clínico y virológico ya que es difícil predecir el efecto de la combinación de amprenavir y ritonavir sobre delavirdina.

**Antibióticos/antifúngicos:**

Rifabutina: la administración de amprenavir junto con rifabutina dio lugar a un incremento del 193 % en el valor de AUC de rifabutina y a un incremento de las reacciones adversas debidas a rifabutina. Es probable que el aumento de la concentración plasmática de rifabutina se origine a causa de la inhibición por amprenavir del metabolismo de rifabutina mediado por la CYP3A4. Cuando es necesario desde el punto de vista clínico administrar rifabutina con Agenerase, se aconseja una reducción de la dosis de rifabutina de, al menos, la mitad de la dosis recomendada, aunque no se dispone de datos clínicos. Cuando se co-administra ritonavir puede producirse un mayor incremento de la concentración de rifabutina.

Claritromicina: el AUC y  $C_{min}$  de claritromicina no sufrieron alteraciones y la  $C_{max}$  disminuyó en un 10 % cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{min}$  y  $C_{max}$  de amprenavir se incrementaron en un 18 %, 39 % y 15 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra claritromicina en combinación con amprenavir. Cuando se co-administra ritonavir puede producirse un mayor incremento de las concentraciones de claritromicina.

Eritromicina: no se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético de Agenerase en combinación con eritromicina, sin embargo, los niveles plasmáticos de ambos fármacos pueden verse incrementados si se administran conjuntamente.

Ketoconazol / Itraconazol: el AUC y  $C_{max}$  de ketoconazol se incrementaron en un 44 % y 19 % respectivamente cuando se administró solamente con amprenavir. El AUC de amprenavir aumentó en un 31 % y la  $C_{max}$  disminuyó en un 16 %, respectivamente. Es de esperar que las concentraciones de itraconazol aumenten de la misma forma que las de ketoconazol. No se considera necesario realizar ajustes de dosis de ninguno de los medicamentos cuando se administra ketoconazol o itraconazol en

combinación con amprenavir. La co-administración de 700 mg de fosamprenavir con 100 mg de ritonavir dos veces al día y 200 mg de ketoconazol una vez al día, aumentó la  $C_{max}$  de ketoconazol en plasma en un 25% y el AUC (0- $\tau$ ) aumentó 2,69 veces en comparación a la administración de 200 mg de ketoconazol una vez al día sin la administración simultánea de fosamprenavir con ritonavir. La  $C_{max}$ , AUC y  $C_{min}$  de amprenavir no cambiaron. No se recomiendan dosis altas (>200 mg/día) de ketoconazol ni itraconazol cuando se está usando Agenerase con ritonavir.

### **Otras posibles interacciones**

Otros medicamentos que se mencionan a continuación, incluyendo ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4, pueden dar lugar a interacciones cuando se administran junto con Agenerase. Se desconoce el significado clínico de estas posibles interacciones y no ha sido investigado. Por lo tanto, se deben controlar en los pacientes las reacciones tóxicas asociadas a tales fármacos cuando éstos se utilicen en combinación con Agenerase.

*Antiácidos*: en base a los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa, es aconsejable no tomar antiácidos al mismo tiempo que Agenerase, dado que su absorción puede ser alterada. Se recomienda espaciar la administración de antiácidos y Agenerase al menos una hora.

*Anticonvulsivantes*: la administración concomitante de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) con amprenavir puede dar lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Estas combinaciones deberían usarse con precaución y se recomienda hacer un seguimiento de la concentración terapéutica (ver sección 4.4).

*Bloqueantes de los canales del calcio*: las concentraciones en suero de bloqueantes de canales de calcio tales como amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y verapamilo pueden verse aumentadas por acción de amprenavir, lo cual podría incrementar la actividad y toxicidad de estos fármacos.

*Agentes contra la disfunción eréctil*: en función de los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa, se deberían tomar precauciones cuando se prescriban inhibidores de PDE5 (por ejemplo sildenafil y vardenafil) a pacientes en tratamiento con Agenerase. La administración conjunta de Agenerase con sildenafil puede aumentar notablemente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de PDE5 y puede provocar reacciones adversas relacionadas incluyendo hipotensión, cambios en la visión y priapismo (ver sección 4.4).

*Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir)*: en un ensayo clínico donde se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, conjuntamente con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, se observó un aumento significativo de los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron aproximadamente un 86% (90% intervalo de confianza 82-89%). Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal en pacientes a los que se les ha administrado conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; pudiendo también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A, como budesonida. Por consiguiente, la administración concomitante de Agenerase con ritonavir y dichos glucocorticoides no está recomendada salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se deberá considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a un glucocorticoide que no se metabolice a través de la CYP3A4 (por ej. beclometasona). Además, en caso de retirada de glucocorticoide, debería realizarse una reducción progresiva de la dosis durante un mayor período de tiempo. De momento, se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.

*Inhibidores de la HMG-CoA reductasa*: Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que dependen altamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como lovastatina y simvastatina, tengan un

marcado incremento en sus concentraciones plasmáticas cuando se administran conjuntamente con Agenerase. Como el incremento de las concentraciones de inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, no se recomienda la combinación de estos fármacos con Agenerase. La atorvastatina depende menos de la CYP3A4 para su metabolismo. Cuando se emplea con Agenerase, debe administrarse la menor dosis posible de atorvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de la CYP3A4, y por lo tanto no se esperan interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina.

Inmunosupresores: se recomienda realizar un seguimiento frecuente de la concentración terapéutica de los niveles del inmunosupresor hasta que los niveles se hayan estabilizado pues las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrolimus pueden aumentar cuando se administran junto con amprenavir (ver sección 4.4).

Midazolam: midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP3A4. La administración concomitante con Agenerase con o sin ritonavir puede provocar un incremento en la concentración de esta benzodiazepina. No se han realizado estudios de interacción de medicamentos para la coadministración de Agenerase y benzodiazepinas. En base a los datos disponibles para otros inhibidores de CYP3A4, es de esperar que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra oralmente. Por tanto no se debe administrar Agenerase junto con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3), mientras que debe tenerse precaución cuando se administra Agenerase junto con midazolam parenteral. Los datos disponibles del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si se administra Agenerase con o sin ritonavir junto con midazolam parenteral, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar, que asegure un seguimiento clínico estrecho y tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.

Metadona y derivados opiáceos: la administración conjunta de metadona con amprenavir causó un descenso de la  $C_{max}$  y del AUC el enantiómero activo de la metadona (enantiómero R) de un 25% y 13% respectivamente, en tanto que  $C_{max}$ , AUC y  $C_{min}$  del enantiómero inactivo de la metadona (enantiómero S) disminuyeron en un 48%, 40% y 23% respectivamente. Cuando la metadona se administra conjuntamente con amprenavir, debe controlarse en los pacientes el síndrome de abstinencia a opiáceos, en particular si también se administra una dosis baja de ritonavir. En comparación con un grupo control histórico no equiparable, la administración conjunta de metadona y amprenavir causó un descenso de un 30%, 27% y 25% en el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de amprenavir en suero respectivamente. Actualmente no se pueden establecer recomendaciones relativas al ajuste de la dosis de amprenavir cuando amprenavir se administra junto con metadona debido a la baja fiabilidad propia de los controles históricos no equiparables.

Anticoagulantes orales: se recomienda realizar un seguimiento reforzado del “INR” (“International Normalised Ratio”, Cociente Internacional Normalizado) en caso de administrar Agenerase junto con warfarina u otros anticoagulantes orales, debido a una posible disminución o aumento de sus efectos antitrombóticos (ver sección 4.4).

Esteroides: estrógenos y progestágenos pueden interactuar con amprenavir. No obstante, la información actualmente disponible no es suficiente para determinar la naturaleza de la interacción. La administración conjunta de 0,035 mg de etinil estradiol más 1,0 mg de noretindrona causó un descenso del AUC y la  $C_{min}$  de amprenavir de un 22% y 20% respectivamente, no variando la  $C_{max}$ . La  $C_{min}$  de etinil estradiol aumentó un 32% mientras que el AUC y la  $C_{min}$  de noretindrona aumentaron en un 18% y 45% respectivamente. Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos alternativos. Cuando se co-administra ritonavir, no puede predecirse el efecto sobre las concentraciones de los anticonceptivos hormonales, por tanto, también se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos.



*Antidepresivos tricíclicos:* se recomienda realizar un seguimiento cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos de los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo desipramina y nortriptilina) cuando se administran concomitantemente con Agenerase (ver sección 4.4).

*Paroxetina:* las concentraciones plasmáticas de paroxetina pueden verse significativamente disminuidas cuando se co-administra con amprenavir y ritonavir. Se desconoce aun el mecanismo de esta interacción. Basándonos en la comparación histórica, los parámetros farmacocinéticos de amprenavir no se ven alterados por la paroxetina. Por tanto, si se administra paroxetina junto con Agenerase y ritonavir, se recomienda el ajuste de la dosis de paroxetina basado en la valoración clínica de la respuesta antidepresiva. Además, se debe vigilar la respuesta antidepresiva de los pacientes que estén tomando una dosis fija de paroxetina y empiecen tratamiento con Agenerase y ritonavir.

*Otras sustancias:* amprenavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otras sustancias entre las que se incluyen: clozapina, cimetidina, dapsona y loratadina. Algunos fármacos (por ejemplo lidocaína (por vía sistémica) y halofantrina) administrados con Agenerase pueden causar reacciones adversas graves. No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

*Embarazo:* no hay datos adecuados sobre el uso de amprenavir en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

Este fármaco sólo debe ser utilizado durante el embarazo tras un cuidadoso estudio de los posibles beneficios frente al riesgo potencial para el feto.

*Lactancia:* se detectaron sustancias relacionadas con amprenavir en la leche de la rata, pero se desconoce si amprenavir se excreta en la leche humana. Un estudio de reproducción en ratas preñadas a las que se les administraron dosis desde el momento de la implantación uterina hasta el periodo de lactancia, mostró una reducción en la ganancia de peso corporal de la descendencia durante el periodo de lactancia. La exposición sistémica de las madres asociada con este hallazgo fue similar a la exposición en humanos, tras la administración de la dosis recomendada. El desarrollo posterior de esta descendencia, incluyendo fertilidad y capacidad de reproducción, no se vio afectado por la administración de amprenavir a la madre.

En consecuencia, se recomienda que las madres que estén siendo tratadas con Agenerase no den el pecho a sus hijos. Además, se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

La seguridad de Agenerase ha sido estudiada en adultos y niños de, al menos, 4 años de edad, en estudios clínicos controlados, en combinación con otros antirretrovirales. Las reacciones adversas que se consideran relacionadas con el uso de Agenerase son síntomas gastrointestinales, erupción y parestesia oral/perioral. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Agenerase fueron de carácter leve o moderado, de aparición temprana y, raramente, limitantes del tratamiento. En la mayoría de estas reacciones no está clara su vinculación con Agenerase, con el tratamiento utilizado al mismo tiempo para tratar la enfermedad por VIH o con el proceso de la enfermedad.

En niños, las características del perfil de seguridad son similares a las del observado en adultos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas según MedDRA por sistema corporal, órgano y frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100, <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000, <1/100
Raras	≥1/10.000 y <1/1.000

Las categorías de frecuencias de las reacciones que se muestran a continuación se basan en datos de ensayos clínicos y de post-comercialización.

La mayoría de las reacciones adversas que se incluyen a continuación provienen de dos ensayos clínicos (PROAB3001, PROAB3006) que incluían a pacientes no tratados previamente IP a los que se administraron 1.200 mg de Agenerase dos veces al día. También se incluyen las reacciones (grado 2-4) notificadas por el investigador como atribuibles a la medicación en estudio, así como las anomalías de laboratorio resultantes del tratamiento de grado 3-4. Se advierte que las tasas originales en los grupos comparadores no se tuvieron en cuenta.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes:	Hipercolesterolemia
Frecuentes:	Aumento de los triglicéridos, incremento de la amilasa, redistribución anormal de la grasa, anorexia
Poco frecuentes:	Hiperglucemia

El aumento de los triglicéridos, el incremento de la amilasa y la hiperglucemia (grado 3-4) se notificaron fundamentalmente en pacientes con niveles basales anormales.

Los aumentos de colesterol tuvieron una intensidad de grado 3-4.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Al administrar amprenavir en el estudio PROAB3001, los síntomas de redistribución anormal de grasa fueron poco frecuentes. De los 113 pacientes no sometidos previamente a terapia antirretroviral, tratados con amprenavir en combinación con lamivudina/zidovudina durante un promedio de 36 semanas, sólo se notificó un caso (una joroba de búfalo) (<1 %). En el estudio PROAB3006, se notificaron siete casos (3 %) de un total de 245 individuos tratados con anterioridad con INTI, tratados con amprenavir y en 27 (11 %) de 241 individuos tratados con indinavir, en combinación con varios INTI durante un promedio de 56 semanas (p<0,001).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (ver sección 4.4).

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:	Alteraciones del estado de ánimo, alteraciones depresivas
-------------	---

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Parestesia oral/perioral, temblores, alteraciones del sueño

### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	Diarrea, náuseas, flatulencia, vómitos
Frecuentes:	Dolor abdominal, molestias abdominales, síntomas de dispepsia, heces blandas

### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes:	Aumento de las transaminasas
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia

El aumento de las transaminasas y la hiperbilirrubinemia (grado 3-4) fueron notificadas principalmente por pacientes con valores basales anormales. Casi todos los individuos con resultados anormales en las pruebas de la función hepática estaban infectados al mismo tiempo por el virus de la hepatitis B o C.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	Angioedema
Raras:	Síndrome de Stevens Johnson

Las erupciones fueron generalmente de carácter leve a moderado, eritematosas o erupciones cutáneas maculopapulares, con o sin prurito, que aparecían durante la segunda semana de tratamiento y que se curaban espontáneamente en el espacio de dos semanas, sin interrumpir el tratamiento con amprenavir.

Tuvo lugar una mayor incidencia de erupción en individuos tratados con amprenavir en combinación con efavirenz. En pacientes tratados con amprenavir también han aparecido reacciones cutáneas graves o con riesgo para la vida (ver sección 4.4).

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado incrementos de la creatina fosfoquinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rhabdomiolisis con el uso de inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con análogos de nucleósidos.

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:	Fatiga
-----------------	--------

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver sección 4.4).

En pacientes previamente tratados con IP a los que se administraron 600 mg de Agenerase cápsulas dos veces al día con dosis bajas de ritonavir, 100 mg dos veces al día, la naturaleza y frecuencia de reacciones adversas (grado 2-4) y las anormalidades de laboratorio de Grado 3/4 fueron similares a las observadas con Agenerase sólo, con la excepción de niveles altos de triglicéridos, y niveles elevados de CPK, que fueron muy comunes en los pacientes que recibían Agenerase y dosis bajas de ritonavir.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

## 4.9 Sobredosis

Existe un escaso número de informes acerca de sobredosis con Agenerase. Si tiene lugar una sobredosis se debe controlar al paciente para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.8), proporcionando un tratamiento estándar de apoyo, si es necesario. Dado que amprenavir presenta una elevada unión a proteínas, no es probable que la diálisis sea de utilidad para reducir los niveles en sangre.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico; inhibidor de la proteasa, Código ATC: J05A E05.

#### Mecanismo de acción

Amprenavir es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH-1. Amprenavir se une al sitio activo de la proteasa del VIH-1 y, por tanto, previene el procesado de las poliproteínas precursoras virales gag y gag-pol lo que da lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas. La actividad antiviral *in vitro* observada con fosamprenavir se debe a la presencia de cantidades traza de amprenavir.

#### Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral *in vitro* de amprenavir fue evaluada frente a VIH-1 IIIB en líneas de células linfoblásticas infectadas tanto aguda como crónicamente (MT-4, CEM-CCRF, H9) y en linfocitos de sangre periférica. La concentración inhibitoria al 50 % (CI<sub>50</sub>) de amprenavir osciló de 0,012 a 0,08 micromolar en células con infección aguda y fue de 0,41 micromolar en células con infección crónica (1 µM = 0,50 µg/ml). La relación entre la actividad anti-VIH-1 *in vitro* de amprenavir y la inhibición de la replicación del VIH-1 en humanos no se ha establecido.

#### Resistencia

##### *In vitro*

Se han seleccionado aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a amprenavir durante los experimentos *in vitro* de pases en serie. Se asoció la reducción de la susceptibilidad a amprenavir con el desarrollo por parte del virus de mutaciones I50V o I84V o V32I+I47V o I54M.

##### *In vitro*

Se han seleccionado aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a amprenavir durante los experimentos *in vitro* de pases en serie. Se asoció la reducción de la susceptibilidad a amprenavir con el desarrollo por parte del virus de mutaciones I50V o I84V o V32I+I47V o I54M.

##### *In vivo*

a) Pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales

(Nota: Agenerase no está autorizado en pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales).

En los programas de desarrollo de amprenavir/fosamprenavir se han evaluado varios regímenes con o sin co-administración con ritonavir. Los análisis de las muestras de fracaso virológico realizados durante estos regímenes definieron cuatro vías principales de resistencia: V32I+I47V, I50V, I54L/M y I84V. Otras mutaciones observadas que pueden contribuir a la resistencia fueron: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Cuando los pacientes sin tratamiento antirretroviral previo fueron tratados con dosis aprobadas de fosamprenavir/ritonavir, así como con otros regímenes con IPs potenciados, las mutaciones descritas fueron infrecuentes. Dieciséis de los 434 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día en ESS100732 experimentaron fracaso virológico en la semana 48 en los 14 aislados genotipados. Tres de los 14 aislados tuvieron mutaciones de resistencia a la proteasa. Se observó una mutación resistente en cada uno de los 3 aislados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respectivamente.

El análisis genotípico de los aislados de 13 de los 14 pacientes pediátricos mostró un fracaso virológico entre los 59 pacientes incluidos sin tratamiento antirretroviral previo, demostrando patrones de resistencia similares a los observados en adultos.

b) Pacientes tratados previamente con IPs

#### Amprenavir

En los ensayos en pacientes previamente tratados con IPs, como el PRO30017 (600 mg de amprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, en el sub-ensayo A y B con 80 y 37 pacientes respectivamente), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones: 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 e I93L/M.

#### Fosamprenavir

En los ensayos con pacientes previamente tratados con IPs, como el APV30003 y su extensión, APV30005 (700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, n=107), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones a lo largo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V y L90M.

En los ensayos pediátricos APV20003 y APV29005, 67 pacientes tratados previamente con IPs recibieron fosamprenavir/ritonavir y de 22 aislados genotipados con fracaso virológico, en nueve pacientes aparecieron mutaciones en la proteasa relacionadas con el tratamiento. Los perfiles mutacionales fueron similares a los descritos en los pacientes adultos tratados previamente con IPs tratados con fosamprenavir/ritonavir.

#### **Análisis basado en la prueba de resistencia genotípica**

Los sistemas de interpretación genotípica pueden utilizarse para estimar la actividad de amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir en pacientes con resistencias a IPs aisladas. El algoritmo vigente (Julio 2006) ANRS AC-11 para fosamprenavir / ritonavir define resistencia como la presencia de las mutaciones V32I+I47A/V ó I50V o al menos cuatro de entre las siguientes mutaciones: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V y L90M y se asocia con aumento de la resistencia fenotípica a fosamprenavir con ritonavir, así como con una reducción de la probabilidad de respuesta virológica (resistencia). Las conclusiones respecto a la importancia de mutaciones particulares o patrones mutacionales están sujetas a cambios en función de los datos adicionales, y se recomienda que siempre se consulten los sistemas de interpretación vigentes para analizar los resultados de la prueba de resistencia.

#### **Análisis basado en la prueba de resistencia fenotípica**

Los sistemas de interpretación fenotípica validados clínicamente pueden utilizarse, en asociación con datos genotípicos, para estimar la actividad de amprenavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir en pacientes con aislados resistentes a IPs. Las compañías de diagnóstico de prueba de resistencia han desarrollado límites fenotípicos clínicos para FPV/RTV que pueden utilizarse para interpretar los resultados de las pruebas de resistencia.

## Resistencia cruzada

Durante los experimentos *in vitro* de pases en serie se han seleccionado aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a amprenavir. La susceptibilidad reducida a amprenavir se relacionó con el desarrollo de mutaciones I50V o I84V o V32I+I47V o I54M por parte del virus. Cada uno de estos cuatro patrones genéticos asociados con susceptibilidad reducida a amprenavir produce alguna resistencia cruzada con ritonavir, aunque la susceptibilidad a indinavir, nelfinavir, y saquinavir generalmente se mantiene. Actualmente hay datos sobre resistencia-cruzada entre amprenavir y otros inhibidores de la proteasa para los 4 mecanismos de resistencia a fosamprenavir, bien sola o en combinación con otras mutaciones. Basándose tanto en datos de veinticinco pacientes no tratados previamente con antirretrovirales que fracasaron a un tratamiento con fosamprenavir (uno de los cuales mostró resistencia basal a lopinavir y saquinavir y otro a tipranavir), los mecanismos de resistencia asociados con amprenavir producen una resistencia cruzada con atazanavir/ritonavir (tres de 25 aislados), darunavir/ritonavir (cuatro de 25 aislados), indinavir/ritonavir (uno de 25 aislados), lopinavir/ritonavir (tres de 24 aislados), saquinavir (tres de 24 aislados) y tipranavir/ritonavir (cuatro de 24 aislados). Por el contrario, amprenavir mantiene la actividad frente algunos aislados resistentes a otros IPs, dependiendo del número y tipo de mutaciones de resistencia de la proteasa presentes en los aislados.

El número de mutaciones clave de resistencia a IP incrementa notablemente cuanto más tiempo se utiliza un tratamiento conteniendo IP que no funciona. Se recomienda la interrupción temprana de terapias que fracasan con el fin de limitar la acumulación de múltiples mutaciones, que pueden perjudicar a un tratamiento de rescate posterior.

No es probable que se produzca resistencia cruzada entre amprenavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa, dado que los objetivos enzimáticos son diferentes.

No se recomienda el uso de Agenerase en monoterapia debido a la rápida aparición de virus resistentes.

### **Experiencia Clínica:**

Adultos tratados con IP, Agenerase cápsulas potenciado

La evidencia de la eficacia de Agenerase en combinación con ritonavir 100 mg dos veces al día se basa en el ensayo PRO30017, un estudio abierto, aleatorizado en adultos previamente tratados con IP que experimentaron fallo virológico (carga viral  $\geq 1.000$  copias/ml), que recibieron Agenerase (600 mg dos veces al día) en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día) y análogos de nucleósido (INTI) o un régimen de tratamiento estándar de IP, en su mayoría potenciados con dosis bajas de RTV.

En el subensayo A del PRO30017 se incluyeron ciento sesenta y tres (163) pacientes infectados con virus sensibles a Agenerase, al menos otro IP, y al menos a un INTI. El análisis principal evaluó la no inferioridad de APV/r en comparación con el grupo de tratamiento estándar de IP, en relación al cambio medio respecto a la situación basal, con respecto al tiempo (AAUCMB) en la carga viral en plasma (ARN VIH-1) en la semana 16, usando un margen de no-inferioridad de 0,4 log<sub>10</sub> copias/ml.

Resultados en la semana 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	IP estándar (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Diferencia de tratamientos
<i>Características basales</i>			
Mediana del ARN de VIH-1 (log <sub>10</sub> copias/ml) (intervalo)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana de CD4 (células/ml) (intervalo)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Número de IPs previos [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediana del número de mutaciones <sup>1</sup> primarias asociadas a IP	1,0 (intervalo 0-2)	1,0 (intervalo 0-2)	
Número de INTI previos [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
Resultados <sup>a</sup>			
Media del ARN de VIH-1 en plasma (AAUCMB) (log <sub>10</sub> copias/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043b (-0,250; 0,335)c
ARN de VIH-1 en plasma inferior a 400 copias/ml (%)	66	70	6 (-21; 9)c

<sup>a</sup> Población por Intención de Tratar (Expuestos): Análisis observado

<sup>b</sup> Diferencia estratificada media

<sup>c</sup> 95% intervalo de confianza

<sup>1</sup> Las mutaciones primarias fueron definidas por la IAS USA en el momento del análisis original, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Niños altamente pretratados, Agenerase no potenciado

La evidencia de la eficacia de Agenerase no potenciado se basó en dos ensayos clínicos no controlados que incluyeron 288 niños con edades entre 2 y 18 años, infectados por VIH, de los cuales 152 habían sido previamente tratados con IP. Los ensayos evaluaron Agenerase solución oral y cápsulas a dosis de 15 mg/kg tres veces al día, 20 mg/kg tres veces al día, 20 mg/kg dos veces al día y 22,5 mg/kg dos veces al día, aunque la mayoría de ellos recibieron 20 mg/kg dos veces al día. Los niños a partir de 13 años y con peso de al menos 50 kg recibieron 1.200 mg de Agenerase dos veces al día. No se administraron concomitantemente dosis bajas de ritonavir y la mayoría de los pacientes tratados previamente con IP tuvieron una exposición previa al menos a uno (78%) o dos (42%) de los INTI coadministrados con Agenerase. En la Semana 48, aproximadamente el 25% tenía RNA de VIH-1 < 10.000 copias/ml y el 9% < 400 copias/ml con una mediana de cambio respecto del valor basal en las células CD4+, de 26 células/mm<sup>3</sup> (n=74).

En base a estos datos, se debe considerar con cautela el beneficio esperado del tratamiento con Agenerase no potenciado, con el fin de mejorar la terapia en niños previamente tratados con IP.

No existen datos de la eficacia de Agenerase potenciado en niños.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** tras su administración por vía oral, amprenavir se absorbe bien y rápidamente. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta debido a la falta de una formulación intravenosa aceptable para su utilización en el hombre. Aproximadamente el 90 % de una dosis de amprenavir radiomarcado administrada por vía oral se recuperó en la orina y las heces, fundamentalmente como metabolitos de amprenavir. Tras la administración oral, el tiempo medio ( $t_{max}$ ) para alcanzar las concentraciones máximas en suero de amprenavir es de 1-2 horas para la cápsula y de, aproximadamente, 0,5 a 1 hora horas para la solución oral. Se observa un segundo pico al cabo de 10 a 12 horas lo cual puede representar un retraso en la absorción o bien circulación enterohepática.

A las dosis terapéuticas (1.200 mg dos veces al día), el valor medio de concentración máxima en el estado de equilibrio ( $C_{max,ss}$ ) de las cápsulas de amprenavir, es de 5,36 (0,92-9,81)  $\mu\text{g/ml}$  y de la concentración mínima en el estado de equilibrio ( $C_{min,ss}$ ) es de 0,28 (0,12-0,51)  $\mu\text{g/ml}$ . El valor medio de AUC durante un intervalo de dosis de 12 horas es de 18,46 (3,02-32,95)  $\mu\text{.h/ml}$ . Se ha demostrado que las cápsulas de 50 y 150 mg son bioequivalentes. La biodisponibilidad de la solución oral a dosis equivalentes, es inferior a la de las cápsulas, siendo los valores de AUC y  $C_{max}$  aproximadamente un 14 % y un 19 % más bajos respectivamente (ver sección 4.2).

El AUC y  $C_{min}$  de amprenavir aumentaron en un 64% y un 508% respectivamente, y la  $C_{max}$  descendió en un 30% cuando se co-administró ritonavir (100 mg dos veces al día) con amprenavir (600 mg dos veces al día) en comparación con los valores alcanzados tras administrar dosis de amprenavir de 1.200 mg dos veces al día.

Mientras que administración de amprenavir con los alimentos da lugar a una reducción del 25 % en el AUC, no tiene ningún efecto sobre la concentración de amprenavir en suero 12 horas después de la administración de la dosis ( $C_{12}$ ). Por lo tanto, aunque los alimentos afectan el grado y velocidad de absorción, la concentración mínima en estado de equilibrio ( $C_{min,ss}$ ) no se vio afectada por la ingesta de alimentos.

**Distribución:** el volumen de distribución aparente es de, aproximadamente, 430 litros (6 l/kg asumiendo un peso corporal de 70 kg), lo cual es indicativo de un gran volumen de distribución, con una libre penetración de amprenavir en los tejidos fuera de la circulación sistémica. La concentración de amprenavir en el líquido cefalorraquídeo es inferior al 1 % de la concentración plasmática.

En estudios *in vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de amprenavir es de, aproximadamente, un 90 %. Amprenavir se une principalmente a la glicoproteína ácida alfa<sub>1</sub> (GAA), pero también a la albúmina. Se ha demostrado que las concentraciones de GAA disminuyen durante el curso del tratamiento antirretroviral. Este cambio disminuirá la concentración total de principio activo en plasma, aunque es probable que la cantidad de amprenavir sin unir, que es la fracción activa, permanezca inalterada. Mientras que las concentraciones absolutas de fármaco libre permanecen constantes, el porcentaje de sustancia activa libre fluctuará directamente pasando las concentraciones totales de sustancia activa en el estado de equilibrio de  $C_{max,ss}$  a  $C_{min,ss}$  en el periodo de administración de la dosis. Esto dará lugar a una fluctuación en el volumen de distribución aparente de sustancia activa total, aunque el volumen de distribución de sustancia activa libre no cambia.

Generalmente no se observan interacciones con desplazamiento del lugar de unión clínicamente significativas que impliquen a fármacos que se unen principalmente a la GAA. Por lo tanto, es muy improbable que se produzcan interacciones con amprenavir debidas a desplazamiento por unión a proteínas.

**Metabolismo:** amprenavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose menos del 3 % inalterado en orina. La principal vía metabólica tiene lugar mediante la enzima CYP3A4 del citocromo P450.



Amprenavir es sustrato de la CYP3A4 y la inhibe. En consecuencia, los fármacos que son inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4 tienen que ser utilizados con precaución cuando se administren al mismo tiempo que Agenerase (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

**Eliminación:** la semivida de eliminación plasmática de amprenavir está en el intervalo de 7,1 a 10,6 horas. La semivida de eliminación plasmática de amprenavir disminuye cuando se co-administra Agenerase cápsulas con ritonavir. Tras la administración de múltiples dosis de amprenavir por vía oral (1.200 mg dos veces al día), no tiene lugar una acumulación significativa de sustancia activa. La principal vía de eliminación de amprenavir es a través del metabolismo hepático, excretándose menos del 3 % inalterado en orina. Los metabolitos y el amprenavir inalterado representan, aproximadamente, el 14 % de la dosis de amprenavir administrada que aparece en la orina y, aproximadamente, el 75 % en las heces.

### **Poblaciones especiales:**

**Niños:** la farmacocinética de amprenavir en niños (a partir de 4 años) es similar a la de los adultos. Dosis de 20 mg/kg dos veces al día y de 15 mg/kg tres veces al día con cápsulas de Agenerase, proporcionaron una exposición diaria a amprenavir similar a la obtenida con 1.200 mg dos veces al día en adultos. La biodisponibilidad de amprenavir a partir de la solución oral es un 14 % inferior a la obtenida a partir de las cápsulas; por lo tanto, Agenerase cápsulas y Agenerase solución oral no son intercambiables miligramo a miligramo.

**Pacientes de edad avanzada:** no se ha estudiado la farmacocinética de amprenavir en pacientes mayores de 65 años.

**Insuficiencia renal:** no se han estudiado específicamente los pacientes con insuficiencia renal. Menos del 3 % de la dosis terapéutica de amprenavir se excreta inalterada en orina. El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir debería ser mínimo, por lo que no se considera necesario un ajuste de dosis inicial. El aclaramiento renal de ritonavir también es insignificante; por tanto, el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir y ritonavir debe ser mínimo.

**Insuficiencia hepática:** la farmacocinética de amprenavir se encuentra alterada significativamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. El AUC se incrementó hasta casi el triple en pacientes con insuficiencia moderada y hasta cuatro veces más en pacientes con insuficiencia hepática grave. El aclaramiento también disminuyó de forma correlativa al AUC. Por lo tanto, se debe reducir la dosis en estos pacientes (ver sección 4.2). Los regímenes de dosificación proporcionarán niveles plasmáticos de amprenavir comparables a los alcanzados en individuos sanos a los que se administraron dosis de 1.200 mg dos veces al día sin administración concomitante de ritonavir.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con amprenavir en ratones y ratas, se produjeron adenomas hepatocelulares benignos en machos con exposiciones equivalentes a 2,0 veces (ratones) o 3,8 veces (ratas) la administración de dosis de 1.200 mg de amprenavir solo dos veces al día en humanos. Se observaron focos hepatocelulares alterados en ratones machos a dosis que fueron al menos 2,0 veces la exposición terapéutica humana.

Se observó una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en todos los grupos de tratamiento de ratones macho con amprenavir. Sin embargo, el aumento no fue diferente en su significación estadística de los ratones macho control por las pruebas adecuadas. No se ha aclarado el mecanismo para los adenomas y carcinomas hepatocelulares encontrados en estos estudios y la significación de los efectos observados para los humanos es incierta. Sin embargo, hay pocas evidencias de los datos de exposición en humanos, tanto de ensayos clínicos como del empleo comercial, que sugieran que esos hallazgos tienen significación clínica.

Amprenavir no resultó mutagénico o genotóxico en una serie de pruebas de toxicidad genética *in vivo* e *in vitro*, incluyendo retromutación en bacterias (Test de Ames), linfoma de ratón, micronúcleo en rata y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos periféricos.

En los estudios de toxicología realizados con animales maduros, los hallazgos clínicamente relevantes se limitaron en su mayoría a alteraciones en el hígado y gastrointestinales. La toxicidad hepática consistió en incrementos en las enzimas hepáticas, pesos del hígado y hallazgos microscópicos incluyendo necrosis en hepatocitos. En el uso clínico, se puede controlar y detectar esta toxicidad hepática, realizando determinaciones de AST, ALT y actividad de fosfatasa alcalina. No obstante, en los pacientes tratados en los estudios clínicos no se ha detectado toxicidad hepática significativa durante la administración de Agenerase o tras la interrupción del tratamiento.

Amprenavir no afectó la fertilidad.

En los estudios con animales no produjo efectos tóxicos locales ni capacidad de sensibilización, pero se identificaron ligeras propiedades irritantes en el ojo del conejo.

Los estudios de toxicidad realizados en animales jóvenes tratados desde los cuatro días de edad, dieron como resultado una elevada mortalidad tanto en los animales de control como en los que recibieron amprenavir. Estos resultados implican que los animales jóvenes no disponen de vías metabólicas completamente desarrolladas que les permitan excretar amprenavir o algunos componentes críticos de la formulación (por ejemplo, propilenglicol, PEG 400). No obstante, no se puede excluir la posibilidad de reacción anafiláctica relacionada con el PEG 400. En los estudios clínicos, todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de amprenavir en niños menores de cuatro años.

En ratones, ratas y conejas preñadas no aparecieron efectos importantes sobre el desarrollo del embrión y del feto. No obstante, con exposiciones sistémicas en plasma notablemente inferiores (conejas) o no significativamente más elevadas (rata) que las exposiciones esperadas en humanos durante la administración terapéutica, se observaron una serie de cambios menores incluyendo elongación del timo y variaciones menores en el esqueleto, indicativos de retraso en el desarrollo. Se observó un aumento del peso de la placenta dependiente de la dosis en conejo y rata lo cual puede indicar la existencia de efectos sobre la función placentaria. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres en edad fértil que estén tomando Agenerase, tomen unas medidas anticonceptivas eficaces (por ejemplo métodos de barrera).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Cubierta de la cápsula:*

gelatina,  
glicerol,  
d-sorbitol (E420) y solución de sorbitanos,  
dióxido de titanio,  
tinta de impresión roja.

*Contenido de la cápsula:*

succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS),  
macrogol 400 (PEG 400),  
propilenglicol.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Uno o dos frascos blancos de polietileno de alta densidad que contienen cada uno 240 cápsulas.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20 Octubre 2000  
Fecha de la última renovación: 17 Noviembre 2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 15 mg/ml solución oral.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

La solución oral de Agenerase contiene 15 mg/ml de amprenavir.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral

La solución oral es una solución límpida de color amarillo pálido a amarillo con sabor a uva, chicle y menta.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

La solución oral de Agenerase, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicada para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por el VIH-1(virus de la inmunodeficiencia humana), previamente tratados con inhibidores de la proteasa (IP). La elección de amprenavir debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes (ver sección 5.1).

No se ha demostrado el beneficio de Agenerase solución oral potenciado con ritonavir en pacientes no tratados y tratados previamente con inhibidores de la proteasa.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Se debe insistir a los pacientes sobre la importancia de que cumplan el régimen de dosis completo recomendado.

La solución oral de Agenerase se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.

Agenerase también está disponible en forma cápsulas. La biodisponibilidad de amprenavir a partir de la solución oral de Agenerase es un 14 % inferior a la biodisponibilidad a partir de las cápsulas; por lo tanto, las cápsulas de Agenerase y la solución oral de Agenerase no son intercambiables miligramo a miligramo (ver sección 5.2).

Los pacientes deben interrumpir el tratamiento con la solución oral de Agenerase tan pronto como sean capaces de tragar las cápsulas (ver sección 4.4).

Pacientes a partir de 4 años incapaces de tragar las cápsulas de Agenerase: la dosis recomendada de la solución oral de Agenerase es de 17 mg (1,1 ml)/kg tres veces al día, en combinación con otros antirretrovirales, sin exceder una dosis total diaria de 2800 mg.

Todavía no se han evaluado en niños las interacciones farmacocinéticas entre amprenavir y dosis bajas de ritonavir u otros inhibidores de la proteasa. Adicionalmente, como no pueden hacerse

recomendaciones de dosis en relación con el uso concomitante de Agenerase solución oral y dosis bajas de ritonavir, debe evitarse el empleo de esta combinación en esta población de pacientes.

Niños menores de 4 años: está contraindicado el uso de la solución oral de Agenerase en niños menores de 4 años (ver secciones 4.3 y 5.3).

Pacientes de edad avanzada: no se han estudiado la farmacocinética, eficacia y seguridad de amprenavir en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: aunque no se considera necesario un ajuste de dosis para amprenavir está contraindicado el uso de la solución oral de Agenerase en pacientes con fallo renal (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática: está contraindicado el uso de la solución oral de Agenerase en pacientes con insuficiencia o fallo hepático (ver sección 4.3) (véase el Resumen de las Características del Producto de Agenerase cápsulas para encontrar información de prescripción)

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo amprenavir o a alguno de los excipientes.

Dado el posible riesgo de toxicidad a causa de la gran cantidad del excipiente propilenglicol, la solución oral de Agenerase está contraindicada en niños menores de 4 años, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia o fallo hepático y pacientes con fallo renal. Está también contraindicada la administración de la solución oral de Agenerase en pacientes tratados con disulfiram u otros medicamentos que disminuyen el metabolismo del alcohol (por ej. metronidazol) y con preparados que contengan alcohol (por ej. la solución oral de ritonavir) o con más propilenglicol (ver secciones 4.4 y 5.1).

No se debe administrar Agenerase junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración conjunta puede dar lugar a una inhibición competitiva del metabolismo de estos fármacos y a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida como arritmia cardíaca (por ejemplo, amiodarona, bepridil, quinidina, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimizida), depresión respiratoria y/o sedación prolongada (p.ej. triazolam por vía oral y midazolam por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5)) o vasoespasmos o isquemia periférica e isquemia de otros tejidos, incluyendo isquemia cerebral o de miocardio (por ejemplo, derivados del cornezuelo de centeno).

Está contraindicada la combinación de rifampicina con Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

No se deben utilizar preparados de plantas que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) mientras se está tomando amprenavir, debido al riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas y de disminución de los efectos clínicos de amprenavir (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe informar a los pacientes de que Agenerase, o cualquier otro tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por VIH y de que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH.

No se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Agenerase, eviten el riesgo de transmisión del VIH a los demás a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Se debe continuar tomando precauciones adecuadas.

En base a los conocimientos farmacodinámicos actuales, se debe utilizar amprenavir con, al menos, otros dos antirretrovirales. Cuando se administra amprenavir en monoterapia aparecen rápidamente virus resistentes (ver sección 5.1).

**Enfermedad hepática:** La principal vía de metabolismo de amprenavir y del excipiente propilenglicol es a través del hígado, Agenerase solución oral está contraindicado en pacientes con insuficiencia o fallo hepático (ver sección 4.3).

Debe controlarse la aparición de reacciones adversas que pudieran estar relacionadas con el elevado contenido de propilenglicol (550 mg/ml), como convulsiones, estupor, taquicardia, hiperosmolaridad, acidosis láctica, toxicidad renal y hemólisis, en pacientes tratados con la solución oral de Agenerase, especialmente en aquellos con insuficiencia renal o en los que tienen una menor capacidad para metabolizar el propilenglicol (por ejemplo los de origen asiático). En el caso de pacientes con fallo renal, insuficiencia o fallo hepático, niños y mujeres embarazadas ver sección 4.3. Está contraindicada la administración simultánea de Agenerase solución oral con disulfiram o con otros medicamentos que reduzcan el metabolismo del alcohol (por ejemplo metronidazol), o con preparaciones que contengan alcohol (por ejemplo la solución oral de ritonavir) o con más propilenglicol (ver secciones 4.3 y 4.5).

#### Medicamentos-interacciones

No se recomienda el uso concomitante de Agenerase con ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por la CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5)

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa lovastatina y simvastatina dependen en gran medida de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo tanto no se recomienda el empleo conjunto de Agenerase con simvastatina o lovastatina debido al aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. También debe tenerse cuidado si Agenerase se emplea conjuntamente con atorvastatina, que es metabolizada en menor grado por la CYP3A4. En este caso, debe considerarse una reducción de la dosis de atorvastatina. Si el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está indicado, se recomiendan pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Es posible controlar la concentración de algunas de las sustancias que pueden provocar reacciones adversas graves o que representen un riesgo para la vida, tales como carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, antidepresivos tricíclicos y warfarina (controlar el "INR") lo cual reduciría al máximo la aparición de posibles problemas de seguridad debidos al uso conjunto.

No se recomienda la administración concomitante de Agenerase con halofantrina o lidocaína (vía sistémica) (ver sección 4.5).

El uso de anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) debe realizarse con precaución. En pacientes que toman concomitantemente estos medicamentos, Agenerase puede ser menos eficaz debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de amprenavir (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica de medicamentos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) cuando se coadministran con Agenerase (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando Agenerase se usa concomitantemente con inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil y vardenafil) (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución cuando Agenerase se usa concomitantemente con delavirdina (ver sección 4.5).

Se recomienda reducir la dosis de rifabutina en al menos un 50 % cuando se administra con Agenerase (ver sección 4.5).

Dada la posibilidad de aparición de interacciones metabólicas con amprenavir, puede modificarse la eficacia de los anticonceptivos hormonales, si bien es insuficiente la información para pronosticar la naturaleza de las interacciones. Por lo tanto, se aconseja la utilización de métodos alternativos anticonceptivos en mujeres en edad fértil (ver sección 4.5).

La administración conjunta de amprenavir con metadona da lugar a una disminución de las concentraciones de metadona. Por tanto, cuando la metadona se administra conjuntamente con amprenavir, debe controlarse en los pacientes el síndrome de abstinencia a opiáceos, en particular si también se administra una dosis baja de ritonavir. Actualmente no pueden establecerse recomendaciones sobre el ajuste de dosis de amprenavir cuando éste se administra junto con metadona.

Agenerase solución oral contiene vitamina E (46 UI/ml), por lo que no se recomienda la administración de un suplemento adicional de vitamina E.

Agenerase solución oral contiene 1 mg de potasio por ml. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con función renal reducida o a pacientes con una dieta pobre en potasio.

Agenerase solución oral también contiene 4 mg de sodio por ml. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con una dieta pobre en sodio.

#### Erupción/reacciones cutáneas

La mayoría de los pacientes con erupción leve o moderada pueden continuar con Agenerase. Antihistamínicos apropiados (por ejemplo dihidrocloruro de cetirizina) pueden reducir el prurito y acelerar la curación de la erupción. Debe interrumpirse el tratamiento con Agenerase de forma permanente cuando la erupción esté acompañada por síntomas sistémicos o síntomas de alergia o cuando la mucosa esté afectada (ver sección 4.8).

#### Hiperglucemia

En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa, se han notificado casos de diabetes mellitus de nueva aparición, hiperglucemia o exacerbaciones de diabetes mellitus existente. En algunos de ellos, la hiperglucemia fue grave y, en algunos casos, estuvo asociada con cetoacidosis. Muchos de los pacientes presentaban un estado médico confuso, precisando algunos de ellos tratamiento con agentes que han sido relacionados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia. La medición de la glucosa en sangre se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y a intervalos periódicos durante el tratamiento.

#### Lipodistrofia

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa.

#### Aumento de lípidos

El tratamiento con amprenavir provoca aumento de la concentración de triglicéridos y colesterol. Se deben controlar los niveles de triglicéridos y colesterol antes de iniciar el tratamiento con Agenerase y

a intervalos periódicos durante el tratamiento, ver sección 4.8. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

#### Pacientes hemofílicos

Se han comunicado casos de incremento de la hemorragia, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes hemofílicos tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se volvió a introducir si se había interrumpido. Se ha considerado una relación causal, aunque no se ha determinado el mecanismo de acción. En consecuencia, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de un incremento de la hemorragia.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaure una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Amprénvir se metaboliza principalmente en el hígado mediante la enzima CYP3A4. Por tanto, los fármacos que también poseen esta ruta metabólica o modifican la actividad de la CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética de amprénvir. Análogamente, amprénvir también puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que compartan esta vía metabólica.

#### **Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3)**

##### Sustratos de la CYP3A4 con margen terapéutico estrecho

Amprénvir no debe administrarse concurrentemente con medicamentos de margen terapéutico estrecho que contienen principios activos que son sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La coadministración puede dar lugar a una inhibición competitiva del metabolismo de estos fármacos incrementando así su nivel plasmático y conduciendo a la aparición de reacciones adversas graves y/o de riesgo para la vida tales como arritmia cardíaca (por ejemplo, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) o vasoespasmo periférico o isquemia (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina) (ver sección 4.3).

##### Rifampicina

La rifampicina es un potente inductor de CYP3A4 que ha demostrado causar una disminución de un 82% en el AUC de amprénvir, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias. Durante los intentos para vencer la disminuida exposición se aumentó la dosis de otros inhibidores de la proteasa con ritonavir observándose una alta frecuencia de reacciones hepáticas. La



combinación de rifampicina y Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).

#### Hipérico (*Hypericum perforatum*)

Los niveles séricos de amprenavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparados de planta medicinal hipérico (*Hypericum perforatum*). Esto se debe a la inducción de enzimas metabolizadoras del fármaco por el hipérico. Por consiguiente, los preparados de plantas que contienen hipérico no deben combinarse con Agenerase. Si un paciente ya está tomando hipérico, hay que comprobar los niveles de amprenavir y, si es posible, los de virus e interrumpir la administración de hipérico. Los niveles de amprenavir pueden aumentar al interrumpir la administración del hipérico. Puede necesitarse un ajuste de dosis de amprenavir. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas tras cesar el tratamiento con el hipérico (ver sección 4.3).

Otras combinaciones

Hay que tener en cuenta que se obtuvieron los siguientes datos de interacción en adultos.

#### Antirretrovirales

- ***Inhibidores de la proteasa (IP)***

Indinavir: se produjo una reducción en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de indinavir de un 38 %, 27 % y 22 % respectivamente cuando se administró con amprenavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir aumentaron un 33 %, 25 % y 18 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra indinavir en combinación con amprenavir.

Saquinavir: el AUC y  $C_{\min}$  de saquinavir disminuyeron en un 19 % y 48 %, respectivamente y se incrementó la  $C_{\max}$  en un 21 %, cuando se administró con amprenavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se redujeron un 32 %, 14 % y 37 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra saquinavir en combinación con amprenavir.

Nelfinavir: se produjo un incremento en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de nelfinavir de un 15 %, 14 % y 12 % respectivamente, cuando se administró con amprenavir. El valor de  $C_{\max}$  de amprenavir disminuyó un 14 % mientras que el AUC y la  $C_{\min}$  aumentaron un 9 % y 189 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra nelfinavir en combinación con amprenavir (véase también efavirenz a continuación).

Ritonavir: se produjo un incremento en el AUC y la  $C_{\min}$  de amprenavir de un 64 % y un 508 %, respectivamente, y la  $C_{\max}$  descendió un 30%, cuando se co-administró ritonavir (100 mg dos veces al día) con amprenavir cápsulas (600 mg dos veces al día) en comparación con los valores alcanzados tras administrar dosis de amprenavir cápsulas de 1.200 mg dos veces al día. En ensayos clínicos, se han utilizado dosis de 600 mg de amprenavir dos veces al día y de 100 mg de ritonavir dos veces al día, que confirman la seguridad y eficacia de este régimen.

No se deben administrar al mismo tiempo la solución oral de Agenerase y la solución oral de ritonavir (ver sección 4.3).

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): en un estudio farmacocinético, abierto, no en ayunas, se produjo una disminución en el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de lopinavir de un 38%, 28% y 52% respectivamente, cuando se administró amprenavir (750 mg dos veces al día) en combinación con Kaletra ( 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir dos veces al día). En el mismo estudio, se produjo un aumento del AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir del 72%, 12% y 483%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos tras administrar dosis estándar de amprenavir (1.200 mg dos veces al día).

Los valores de  $C_{\min}$  plasmática de amprenavir alcanzados con amprenavir (600 mg dos veces al día) en combinación con Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir dos veces al día) son

aproximadamente un 40-50% menores que cuando amprenavir (600 mg dos veces al día) se administra en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día). La adición de más ritonavir a un régimen de amprenavir más Kaletra aumenta los valores de  $C_{\min}$  de lopinavir, pero no los valores de  $C_{\min}$  de amprenavir. No puede hacerse una recomendación de dosis para la administración conjunta de amprenavir y Kaletra, pero se recomienda un seguimiento estrecho ya que se desconocen la seguridad y eficacia de esta combinación.

- ***Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (INTI):***

Zidovudina: el AUC y  $C_{\max}$  de zidovudina se incrementaron en un 31 % y un 40 % respectivamente cuando se administró con amprenavir. El AUC y la  $C_{\max}$  de amprenavir no se alteraron. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra zidovudina en combinación con amprenavir.

Lamivudina: el AUC y  $C_{\max}$  de lamivudina y amprenavir, respectivamente, no sufrieron cambios cuando estos dos medicamentos se administraron simultáneamente. No es necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra lamivudina en combinación con amprenavir.

Abacavir: el AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de abacavir no sufrieron modificaciones cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se incrementaron un 29 %, 27 % y 47 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra abacavir en combinación con amprenavir.

Didanosina: no se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético de Agenerase en combinación con didanosina, sin embargo, debido a su contenido en antiácidos, se recomienda espaciar la administración de didanosina y Agenerase al menos una hora (véase Antiácidos a continuación).

- ***Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTI):***

Efavirenz: se ha visto que efavirenz reduce la  $C_{\max}$ , AUC y  $C_{\min, ss}$  de amprenavir en, aproximadamente, un 40 % en adultos. Cuando se combina amprenavir con ritonavir, el efecto de efavirenz es compensado por el efecto farmacocinético potenciador del ritonavir. Por tanto, si se administra efavirenz en combinación con amprenavir (600 mg dos veces al día) y ritonavir (100 mg dos veces al día), no es necesario un ajuste de dosis.

Además, si se administra efavirenz en combinación con amprenavir y nelfinavir, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos.

No se recomienda el tratamiento con efavirenz en combinación con amprenavir y saquinavir dado que disminuiría la exposición a ambos inhibidores de la proteasa.

No se pueden hacer recomendaciones de dosis en relación a la administración conjunta de amprenavir con otro inhibidor de la proteasa y efavirenz en niños.

Nevirapina: El efecto de nevirapina sobre otros inhibidores de la proteasa y las limitadas evidencias disponibles, sugieren que nevirapina puede disminuir las concentraciones séricas de amprenavir.

Delavirdina: Se produjo un descenso en el AUC,  $C_{\max}$ , y  $C_{\min}$  de delavirdina de un 61%, 47% y 88% respectivamente cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{\max}$ , y  $C_{\min}$  de amprenavir se incrementaron en un 130%, 40% y 125% respectivamente. No pueden darse recomendaciones de dosificación para la administración conjunta de amprenavir y delavirdina. Se recomienda especial cuidado si estos dos fármacos se emplean de forma conjunta, ya que delavirdina puede ser menos eficaz debido a concentraciones plasmáticas inferiores y potencialmente sub-terapéuticas.

### **Antibióticos/antifúngicos:**

Rifabutina: la administración de amprenavir junto con rifabutina dio lugar a un incremento del 193 % en el valor de AUC de rifabutina y a un incremento de las reacciones adversas debidas a rifabutina. Es probable que el aumento de la concentración plasmática de rifabutina se origine a causa de la

inhibición por amprenavir del metabolismo de rifabutin mediado por la CYP3A4. Cuando es necesario desde el punto de vista clínico administrar rifabutin con Agenerase, se aconseja una reducción de la dosis de rifabutin de, al menos, la mitad de la dosis recomendada, aunque no se dispone de datos clínicos.

**Claritromicina:** el AUC y  $C_{\min}$  de claritromicina no sufrieron alteraciones y la  $C_{\max}$  disminuyó en un 10 % cuando se administró con amprenavir. El AUC,  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de amprenavir se incrementaron en un 18 %, 39 % y 15 %, respectivamente. No se considera necesario realizar ajustes de dosis en ninguno de los dos fármacos cuando se administra claritromicina en combinación con amprenavir.

**Eritromicina:** no se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético de Agenerase en combinación con eritromicina, sin embargo, los niveles plasmáticos de ambos fármacos pueden verse incrementados si se administran conjuntamente.

**Ketoconazol / Itraconazol:** el AUC y  $C_{\max}$  de ketoconazol se incrementaron en un 44 % y 19 % respectivamente cuando se administró con amprenavir. El AUC de amprenavir aumentó en un 31 % y la  $C_{\max}$  disminuyó en un 16 %, respectivamente. Es de esperar que las concentraciones de itraconazol aumenten de la misma forma que las de ketoconazol. No se considera necesario realizar ajustes de dosis de ninguno de los medicamentos cuando se administra ketoconazol o itraconazol en combinación con amprenavir.

**Metronidazol:** Agenerase solución oral está contraindicado en pacientes tratados con metronidazol (ver sección 4.3)

### **Otras posibles interacciones**

Otros medicamentos que se mencionan a continuación, incluyendo ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4, pueden dar lugar a interacciones cuando se administran junto con Agenerase. Se desconoce el significado clínico de estas posibles interacciones y no ha sido investigado. Por lo tanto, se deben controlar en los pacientes las reacciones tóxicas asociadas a tales fármacos cuando éstos se utilicen en combinación con Agenerase.

**Alcohol e inhibidores del metabolismo del alcohol:** la solución oral de Agenerase contiene propilenglicol (550 mg/ml), el cual es principalmente metabolizado por la alcohol deshidrogenasa. Por lo tanto, está contraindicado administrar junto con disulfiram o con otros medicamentos que reduzcan el metabolismo del alcohol (por ejemplo metronidazol) o con preparaciones que contengan alcohol (por ejemplo la solución oral de ritonavir) o propilenglicol (ver secciones 4.3 y 4.4).

**Antiácidos:** en base a los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa, es aconsejable no tomar antiácidos al mismo tiempo que Agenerase, dado que su absorción puede ser alterada. Se recomienda espaciar la administración de antiácidos y Agenerase al menos una hora.

**Anticonvulsivantes:** la administración concomitante de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) con amprenavir puede dar lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Estas combinaciones deberían usarse con precaución y se recomienda hacer un seguimiento de la concentración terapéutica (ver sección 4.4).

**Bloqueantes de los canales del calcio:** las concentraciones en suero de bloqueantes de canales de calcio tales como amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y verapamilo, pueden verse aumentadas por acción de amprenavir, lo cual podría incrementar la actividad y toxicidad de estos fármacos.

**Agentes contra la disfunción eréctil:** en función de los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa, se deberían tomar precauciones cuando se prescriban inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil y vardenafil) a pacientes en tratamiento con Agenerase. La administración conjunta con Agenerase puede aumentar notablemente las concentraciones plasmáticas del inhibidor de PDE5 y

puede provocar reacciones adversas relacionadas incluyendo hipotensión, cambios en la visión y priapismo (ver sección 4.4).

Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir): en un ensayo clínico donde se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, conjuntamente con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, se observó un aumento significativo de los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron aproximadamente un 86% (90% intervalo de confianza 82-89%). Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal en pacientes a los que se les ha administrado conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; pudiendo también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A, como budesonida. Por consiguiente, la administración concomitante de Agenerase con ritonavir y dichos glucocorticoides no está recomendada salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se deberá considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a un glucocorticoide que no se metabolice a través de la CYP3A4 (por ej. beclometasona). Además, en caso de retirada de glucocorticoide, debería realizarse una reducción progresiva de la dosis durante un mayor período de tiempo. De momento, se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que dependen altamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como lovastatina y simvastatina, tengan un marcado incremento en sus concentraciones plasmáticas cuando se administran conjuntamente con Agenerase. Como el incremento de las concentraciones de inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, no se recomienda la combinación de estos fármacos con Agenerase. La atorvastatina es menos dependiente de la CYP3A4 para su metabolismo. Cuando se emplea con Agenerase, debe administrarse la menor dosis posible de atorvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de la CYP3A4, y por lo tanto no se esperan interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina.

Inmunosupresores: se recomienda realizar un seguimiento frecuente de la concentración terapéutica de los niveles del inmunosupresor hasta que los niveles se hayan estabilizado pues las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrolimus pueden aumentar cuando se administran junto con amprenavir (ver sección 4.4).

Midazolam: midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP3A4. La administración concomitante con Agenerase con o sin ritonavir puede provocar un incremento en la concentración de esta benzodiazepina. No se han realizado estudios de interacción de medicamentos para la coadministración de Agenerase y benzodiazepinas. En base a los datos disponibles para otros inhibidores de CYP3A4, es de esperar que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra oralmente. Por tanto no se debe administrar Agenerase junto con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3), mientras que debe tenerse precaución cuando se administra Agenerase junto con midazolam parenteral. Los datos disponibles del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si se administra Agenerase con o sin ritonavir junto con midazolam parenteral, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar, que asegure un seguimiento clínico estrecho y tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.

Metadona y derivados opiáceos: la administración conjunta de metadona con amprenavir causó un descenso de la  $C_{max}$  y de AUC del enantiómero activo de la metadona (enantiómero R) de un 25% y 13% respectivamente, en tanto que  $C_{max}$ , AUC y  $C_{min}$  del enantiómero inactivo de la metadona (enantiómero S) disminuyeron en un 48%, 40% y 23% respectivamente. Cuando la metadona se

administra conjuntamente con amprenavir, debe controlarse en los pacientes el síndrome de abstinencia a opiáceos, en particular si también se administra una dosis baja de ritonavir. En comparación con un grupo control histórico no equiparable, la administración conjunta de metadona y amprenavir causó un descenso de un 30%, 27% y 25% en el AUC,  $C_{\max}$  y  $C_{\min}$  de amprenavir en suero respectivamente. Actualmente no se pueden establecer recomendaciones relativas al ajuste de la dosis de amprenavir cuando amprenavir se administra junto con metadona debido a la baja fiabilidad propia de los controles históricos no equiparables.

Anticoagulantes orales: se recomienda realizar un seguimiento reforzado del “INR” (“International Normalised Ratio”, Cociente Internacional Normalizado) en caso de administrar Agenerase junto con warfarina u otros anticoagulantes orales, debido a una posible disminución o aumento de sus efectos antitrombóticos (ver sección 4.4).

Esteroides: estrógenos y progestágenos pueden interactuar con amprenavir. No obstante, la información actualmente disponible no es suficiente para determinar la naturaleza de la interacción. La administración conjunta de 0,035 mg de etinil estradiol más 1,0 mg de noretindrona causó un descenso del AUC y la  $C_{\min}$  de amprenavir de un 22% y 20% respectivamente, no variando la  $C_{\max}$ . La  $C_{\min}$  de etinil estradiol aumentó un 32% mientras que el AUC y la  $C_{\min}$  de noretindrona aumentaron en un 18% y 45% respectivamente. Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos alternativos.

Antidepresivos tricíclicos: se recomienda realizar un seguimiento cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos de los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo desipramina y nortriptilina) cuando se administran concomitantemente con Agenerase (ver sección 4.4).

Paroxetina: las concentraciones plasmáticas de paroxetina pueden verse significativamente disminuidas cuando se co-administra con amprenavir y ritonavir. Se desconoce aun el mecanismo de esta interacción. Basándonos en la comparación histórica, los parámetros farmacocinéticos de amprenavir no se ven alterados por la paroxetina. Por tanto, si se administra paroxetina junto con Agenerase y ritonavir, se recomienda el ajuste de la dosis de paroxetina basado en la valoración clínica de la respuesta antidepresiva. Además, se debe vigilar la respuesta antidepresiva de los pacientes que estén tomando una dosis fija de paroxetina y empiecen tratamiento con Agenerase y ritonavir.

Otras sustancias: amprenavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otras sustancias entre las que se incluyen: clozapina, cimetidina, dapsona y loratadina. Algunos fármacos (por ejemplo lidocaína (por vía sistémica) y halofantrina) administrados con Agenerase pueden causar reacciones adversas graves. No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4).

#### 4.6 Embarazo y lactancia

**Embarazo**: no hay datos adecuados sobre el uso de amprenavir en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Agenerase solución oral no debe utilizarse durante el embarazo debido al posible riesgo de toxicidad para el feto debido al contenido en propilenglicol (ver sección 4.3).

**Lactancia**: se detectaron sustancias relacionadas con amprenavir en la leche de la rata, pero se desconoce si amprenavir se excreta en la leche humana. Un estudio de reproducción en ratas preñadas a las que se les administraron dosis desde el momento de la implantación uterina hasta el periodo de lactancia, mostró una reducción en la ganancia de peso corporal de la descendencia durante el periodo de lactancia. La exposición sistémica de las madres asociada con este hallazgo fue similar a la exposición en humanos, tras la administración de la dosis recomendada. El desarrollo posterior de esta descendencia, incluyendo fertilidad y capacidad de reproducción, no se vio afectado por la administración de amprenavir a la madre.

En consecuencia, se recomienda que las madres que estén siendo tratadas con Agenerase no den el pecho a sus hijos. Además, se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

La seguridad de Agenerase ha sido estudiada en adultos y niños de, al menos, 4 años de edad, en estudios clínicos controlados, en combinación con otros antirretrovirales. Las reacciones adversas que se consideran relacionadas con el uso de Agenerase son síntomas gastrointestinales, erupción y parestesia oral/perioral. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con Agenerase fueron de carácter leve o moderado, de aparición temprana y, raramente, limitantes del tratamiento. En la mayoría de estas reacciones no está clara su vinculación con Agenerase, con el tratamiento utilizado al mismo tiempo para tratar la enfermedad por VIH o con el proceso de la enfermedad.

En niños, las características del perfil de seguridad son similares a las del observado en adultos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas según MedDRA por sistema corporal, órgano y frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100, <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000, <1/100
Raras	≥1/10.000, <1/1.000

Las categorías de frecuencias de las reacciones que se muestran a continuación se basan en datos de ensayos clínicos y post-comercialización.

La mayoría de las reacciones adversas que se incluyen a continuación provienen de dos ensayos clínicos (PROAB3001, PROAB3006) que incluían a pacientes no tratados previamente IP a los que se administraron 1.200 mg de Agenerase dos veces al día. También se incluyen las reacciones (grado 2-4) notificadas por el investigador como atribuibles a la medicación en estudio, así como las anomalías de laboratorio resultantes del tratamiento de grado 3-4. Se advierte que las tasas originales en los grupos comparadores no se tuvieron en cuenta.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes:	Hipercolesterolemia
Frecuentes:	Aumento de los triglicéridos, incremento de la amilasa, redistribución anormal de la grasa, anorexia
Poco frecuentes:	Hiperglucemia

El aumento de los triglicéridos, el incremento de la amilasa y la hiperglucemia (grado 3-4) se notificaron fundamentalmente en pacientes con niveles basales anormales.

Los aumentos de colesterol tuvieron una intensidad de grado 3-4.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Al administrar amprenavir en el estudio PROAB3001, los síntomas de redistribución anormal de grasa fueron poco frecuentes. De los 113 pacientes no sometidos previamente a terapia antirretroviral, tratados con amprenavir en combinación con lamivudina/zidovudina durante un promedio de 36 semanas, sólo se notificó un caso (una joroba de búfalo) (<1 %). En el estudio PROAB3006, se notificaron siete casos (3 %) de un total de 245 individuos tratados con anterioridad con INTI, tratados con amprenavir y en 27 (11 %) de 241 individuos tratados con indinavir, en combinación con varios INTI durante un promedio de 56 semanas ( $p < 0,001$ ).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (ver sección 4.4).

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Alteraciones del estado de ánimo, alteraciones depresivas

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Parestesia oral/perioral, temblores, alteraciones del sueño

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, flatulencia, vómitos

Frecuentes: Dolor abdominal, molestias abdominales, síntomas de dispepsia, heces blandas

#### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de las transaminasas

Poco frecuentes: Hiperbilirrubinemia

El aumento de las transaminasas y la hiperbilirrubinemia (grado 3-4) fueron notificadas principalmente por pacientes con valores basales anormales. Casi todos los individuos con resultados anormales en las pruebas de la función hepática estaban infectados al mismo tiempo por el virus de la hepatitis B o C.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción

Poco frecuentes: Angioedema

Raras: Síndrome de Stevens Johnson

Las erupciones fueron generalmente de carácter leve a moderado, eritematosas o erupciones cutáneas maculopapulares, con o sin prurito, que aparecían durante la segunda semana de tratamiento y que se curaban espontáneamente en el espacio de dos semanas, sin interrumpir el tratamiento con amprenavir.

Tuvo lugar una mayor incidencia de erupción en individuos tratados con amprenavir en combinación con efavirenz. En pacientes tratados con amprenavir también han aparecido reacciones cutáneas graves o con riesgo para la vida (ver sección 4.4).

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado incrementos de la creatina fosfoquinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rhabdomiolisis con el uso de inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con análogos de nucleósidos.

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:            Fatiga

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver sección 4.4).

La escasa experiencia con la solución oral de Agenerase indica un perfil de seguridad similar al de las cápsulas.

En pacientes previamente tratados con IP a los que se administraron 600 mg de Agenerase cápsulas dos veces al día con dosis bajas de ritonavir, 100 mg dos veces al día, la naturaleza y frecuencia de reacciones adversas (grado 2-4) y las anormalidades de laboratorio de Grado 3/4 fueron similares a las observadas con Agenerase sólo, con la excepción de niveles altos de triglicéridos, y niveles elevados de CPK, que fueron muy comunes en los pacientes que recibían Agenerase y dosis bajas de ritonavir.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

### **4.9 Sobredosis**

Existe un escaso número de informes acerca de sobredosis con Agenerase. Si tiene lugar una sobredosis se debe controlar al paciente para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.8), proporcionando un tratamiento estándar de apoyo, si es necesario. Agenerase solución oral contiene una gran cantidad de propilenglicol (ver sección 4.4). En caso de sobredosis, se recomienda el control y tratamiento de las alteraciones ácido-base. El propilenglicol puede eliminarse por hemodiálisis. No obstante, dado que amprenavir presenta una elevada unión a proteínas, no es probable que la diálisis sea de utilidad para reducir los niveles en sangre de amprenavir.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la proteasa, Código ATC: J05A E05.

#### Mecanismo de acción

Amprenavir es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH-1. Amprenavir se une al sitio activo de la proteasa del VIH-1 y, por tanto, previene el procesado de las poliproteínas precursoras virales gag y gag-pol lo que da lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas. La actividad antiviral *in vitro* observada con fosamprenavir se debe a la presencia de cantidades traza de amprenavir.

#### Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral *in vitro* de amprenavir fue evaluada frente a VIH-1 IIIB en líneas de células linfoblásticas infectadas tanto aguda como crónicamente (MT-4, CEM-CCRF, H9) y en linfocitos de sangre periférica. La concentración inhibitoria al 50 % (CI<sub>50</sub>) de amprenavir osciló de 0,012 a 0,08 micromolar en células con infección aguda y fue de 0,41 micromolar en células con infección crónica (1 µM = 0,50 µg/ml). La relación entre la actividad anti-VIH-1 *in vitro* de amprenavir y la inhibición de la replicación del VIH-1 en humanos no se ha establecido.



## Resistencia

### In vitro

Se han seleccionado aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a amprenavir durante los experimentos *in vitro* de pases en serie. Se asoció la reducción de la susceptibilidad a amprenavir con el desarrollo por parte del virus de mutaciones I50V o I84V o V32I+I47V o I54M.

### In vivo

a) Pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales

(Nota: Agenerase no está autorizado en pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales).

En los programas de desarrollo de amprenavir/fosamprenavir se han evaluado varios regímenes con o sin co-administración con ritonavir. Los análisis de las muestras de fracaso virológico realizados durante estos regímenes definieron cuatro vías principales de resistencia: V32I+I47V, I50V, I54L/M y I84V. Otras mutaciones observadas que pueden contribuir a la resistencia fueron: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Cuando los pacientes sin tratamiento antirretroviral previo fueron tratados con dosis aprobadas de fosamprenavir/ritonavir, así como con otros regímenes con IPs potenciados, las mutaciones descritas fueron infrecuentes. Dieciséis de los 434 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día en ESS100732 experimentaron fracaso virológico en la semana 48 en los 14 aislados genotipados. Tres de los 14 aislados tuvieron mutaciones de resistencia a la proteasa. Se observó una mutación resistente en cada uno de los 3 aislados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respectivamente.

El análisis genotípico de los aislados de 13 de los 14 pacientes pediátricos mostró un fracaso virológico entre los 59 pacientes incluidos sin tratamiento antirretroviral previo, demostrando patrones de resistencia similares a los observados en adultos.

b) Pacientes tratados previamente con IPs

### Amprenavir

En los ensayos en pacientes previamente tratados con IPs, como el PRO30017 (600 mg de amprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, en el sub-ensayo A y B con 80 y 37 pacientes respectivamente), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones: 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 e I93L/M.

### Fosamprenavir

En los ensayos con pacientes previamente tratados con IPs, como el APV30003 y su extensión, APV30005 (700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, n=107), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones a lo largo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V y L90M.

En los ensayos pediátricos APV20003 y APV29005, 67 pacientes tratados previamente con IPs recibieron fosamprenavir/ritonavir y de 22 aislados genotipados con fracaso virológico, en nueve pacientes aparecieron mutaciones en la proteasa relacionadas con el tratamiento. Los perfiles mutacionales fueron similares a los descritos en los pacientes adultos tratados previamente con IPs tratados con fosamprenavir/ritonavir.

### **Análisis basado en la prueba de resistencia genotípica**

Los sistemas de interpretación genotípica pueden utilizarse para estimar la actividad de amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir en pacientes con resistencias a IPs aisladas. El algoritmo vigente (Julio 2006) ANRS AC-11 para fosamprenavir / ritonavir define resistencia como la presencia de las mutaciones V32I+I47A/V ó I50V o al menos cuatro de entre las siguientes mutaciones: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V y L90M y se asocia con aumento de la resistencia fenotípica a fosamprenavir con ritonavir, así como con una reducción de la probabilidad de respuesta virológica (resistencia). Las conclusiones respecto a la importancia de mutaciones particulares o patrones mutacionales están sujetas a cambios en función de los datos adicionales, y se recomienda que siempre se consulten los sistemas de interpretación vigentes para analizar los resultados de la prueba de resistencia.

### **Análisis basado en la prueba de resistencia fenotípica**

Los sistemas de interpretación fenotípica validados clínicamente pueden utilizarse, en asociación con datos genotípicos, para estimar la actividad de amprenavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir en pacientes con aislados resistentes a IPs. Las compañías de diagnóstico de prueba de resistencia han desarrollado límites fenotípicos clínicos para FPV/RTV que pueden utilizarse para interpretar los resultados de las pruebas de resistencia.

### **Resistencia cruzada**

Durante los experimentos *in vitro* de pases en serie se han seleccionado aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a amprenavir. La susceptibilidad reducida a amprenavir se relacionó con el desarrollo de mutaciones I50V o I84V o V32I+I47V o I54M por parte del virus. Cada uno de estos cuatro patrones genéticos asociados con susceptibilidad reducida a amprenavir produce alguna resistencia cruzada con ritonavir, aunque la susceptibilidad a indinavir, nelfinavir, y saquinavir generalmente se mantiene. Actualmente hay datos sobre resistencia-cruzada entre amprenavir y otros inhibidores de la proteasa para los 4 mecanismos de resistencia a fosamprenavir, bien sola o en combinación con otras mutaciones. Basándose tanto en datos de veinticinco pacientes no tratados previamente con antirretrovirales que fracasaron a un tratamiento con fosamprenavir (uno de los cuales mostró resistencia basal a lopinavir y saquinavir y otro a tipranavir), los mecanismos de resistencia asociados con amprenavir producen una resistencia cruzada con atazanavir/ritonavir (tres de 25 aislados), darunavir/ritonavir (cuatro de 25 aislados), indinavir/ritonavir (uno de 25 aislados), lopinavir/ritonavir (tres de 24 aislados), saquinavir (tres de 24 aislados) y tipranavir/ritonavir (cuatro de 24 aislados). Por el contrario, amprenavir mantiene la actividad frente algunos aislados resistentes a otros IPs, dependiendo del número y tipo de mutaciones de resistencia de la proteasa presentes en los aislados.

El número de mutaciones clave de resistencia a IP incrementa notablemente cuanto más tiempo se utiliza un tratamiento conteniendo IP que no funciona. Se recomienda la interrupción temprana de terapias que fracasan con el fin de limitar la acumulación de múltiples mutaciones, que pueden perjudicar a un tratamiento de rescate posterior.

No es probable que se produzca resistencia cruzada entre amprenavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa, dado que los objetivos enzimáticos son diferentes.

No se recomienda el uso de Agenerase en monoterapia debido a la rápida aparición de virus resistentes.

### ***Experiencia Clínica:***

Adultos tratados con IP, Agenerase cápsulas potenciado

La evidencia de la eficacia de Agenerase en combinación con ritonavir 100 mg dos veces al día se basa en el ensayo PRO30017, un estudio abierto, aleatorizado en adultos previamente tratados con IP que experimentaron fallo virológico (carga viral  $\geq 1.000$  copias/ml), que recibieron Agenerase (600

mg dos veces al día) en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día) y análogos de nucleósido (INTI) o un régimen de tratamiento estándar de IP, en su mayoría potenciados con dosis bajas de RTV.

En el subensayo A del PRO30017 se incluyeron ciento sesenta y tres (163) pacientes infectados con virus sensibles a Agenerase, al menos otro IP, y al menos a un INTI. El análisis principal evaluó la no inferioridad de APV/r en comparación con el grupo de tratamiento estándar de IP, en relación al cambio medio respecto a la situación basal con respecto al tiempo (AAUCMB) en la carga viral en plasma (ARN VIH-1) en la semana 16, usando un margen de no-inferioridad de 0,4 log<sub>10</sub> copias/ml. Resultados en la semana 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	IP estándar (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Diferencia de tratamientos
<i>Características basales</i>			
Mediana del ARN de VIH-1 (log <sub>10</sub> copias/ml) (intervalo)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana de CD4 (células/ml) (intervalo)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Número de IPs previos [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediana del número de mutaciones <sup>1</sup> primarias asociadas a IP	1,0 (intervalo 0-2)	1,0 (intervalo 0-2)	
Número de INTI previos [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<b>Resultados<sup>a</sup></b>			
Media del ARN de VIH-1 en plasma (AAUCMB) (log <sub>10</sub> copias/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043b (-0,250; 0,335)c
ARN de VIH-1 en plasma inferior a 400 copias/ml (%)	66	70	6 (-21; 9)c

<sup>a</sup> Población por Intención de Tratar (Expuestos): Análisis observado

<sup>b</sup> Diferencia estratificada media

<sup>c</sup> 95% intervalo de confianza

<sup>1</sup> Las mutaciones primarias fueron definidas por la IAS USA en el momento del análisis original, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

#### Niños altamente pretratados, Agenerase no potenciado

La evidencia de la eficacia de Agenerase no potenciado se basó en dos ensayos clínicos no controlados que incluyeron 288 niños con edades entre 2 y 18 años, infectados por VIH, de los cuales 152 habían sido previamente tratados con IP. Los ensayos evaluaron Agenerase solución oral y cápsulas a dosis de 15 mg/kg tres veces al día, 20 mg/kg tres veces al día, 20 mg/kg dos veces al día y 22,5 mg/kg dos veces al día, aunque la mayoría de ellos recibieron 20 mg/kg dos veces al día. Los

niños a partir de 13 años y con peso de al menos 50 kg recibieron 1.200 mg de Agenerase dos veces al día. No se administraron concomitantemente dosis bajas de ritonavir y la mayoría de los pacientes tratados previamente con IP tuvieron una exposición previa al menos a uno (78%) o dos (42%) de los INTI coadministrados con Agenerase. En la Semana 48, aproximadamente el 25% tenía RNA de VIH-1 < 10.000 copias/ml y el 9% < 400 copias/ml con una mediana de cambio respecto del valor basal en las células CD4+, de 26 células/mm<sup>3</sup> (n=74).

En base a estos datos, se debe considerar con cautela el beneficio esperado del tratamiento con Agenerase no potenciado, con el fin de mejorar la terapia en niños previamente tratados con IP.

No existen datos de la eficacia de Agenerase potenciado en niños.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** tras su administración por vía oral, amprenavir se absorbe bien y rápidamente. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta debido a la falta de una formulación intravenosa aceptable para su utilización en el hombre. Aproximadamente el 90 % de una dosis de amprenavir radiomarcado administrada por vía oral se recuperó en la orina y las heces, fundamentalmente como metabolitos de amprenavir. Tras la administración oral, el tiempo medio ( $t_{max}$ ) para alcanzar las concentraciones máximas en suero de amprenavir es de 1-2 horas para la cápsula y de, aproximadamente, 0,5 a 1 hora para la solución oral. Se observa un segundo pico al cabo de 10 a 12 horas lo cual puede representar un retraso en la absorción o bien circulación enterohepática.

A las dosis terapéuticas (1.200 mg dos veces al día), el valor medio de concentración máxima en el estado de equilibrio ( $C_{max, ss}$ ) de las cápsulas de amprenavir, es de 5,36 (0,92-9,81) µg/ml y de la concentración mínima en el estado de equilibrio ( $C_{min, ss}$ ) es de 0,28 (0,12-0,51) µg/ml. El valor medio de AUC durante un intervalo de dosis de 12 horas es de 18,46 (3,02-32,95) µ.h/ml. Se ha demostrado que las cápsulas de 50 y 150 mg son bioequivalentes. La biodisponibilidad de la solución oral a dosis equivalentes, es inferior a la de las cápsulas, siendo los valores de AUC y  $C_{max}$  aproximadamente un 14 % y un 19 % más bajos respectivamente (ver sección 4.2).

Mientras que administración de amprenavir con los alimentos da lugar a una reducción del 25 % en el AUC, no tiene ningún efecto sobre la concentración de amprenavir en suero 12 horas después de la administración de la dosis ( $C_{12}$ ). Por lo tanto, aunque los alimentos afectan el grado y velocidad de absorción, la concentración mínima en estado de equilibrio ( $C_{min, ss}$ ) no se vio afectada por la ingesta de alimentos.

**Distribución:** el volumen de distribución aparente es de, aproximadamente, 430 litros (6 l/kg asumiendo un peso corporal de 70 kg), lo cual es indicativo de un gran volumen de distribución, con una libre penetración de amprenavir en los tejidos fuera de la circulación sistémica. La concentración de amprenavir en el líquido cefalorraquídeo es inferior al 1 % de la concentración plasmática.

En estudios *in vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de amprenavir es de, aproximadamente, un 90 %. Amprenavir se une principalmente a la glicoproteína ácida alfa<sub>1</sub> (GAA), pero también a la albúmina. Se ha demostrado que las concentraciones de GAA disminuyen durante el curso del tratamiento antirretroviral. Este cambio disminuirá la concentración total de principio activo en plasma, aunque es probable que la cantidad de amprenavir sin unir, que es la fracción activa, permanezca inalterada. Mientras que las concentraciones absolutas de fármaco libre permanecen constantes, el porcentaje de sustancia activa libre fluctuará directamente pasando las concentraciones totales de sustancia activa en el estado de equilibrio de  $C_{max, ss}$  a  $C_{min, ss}$  en el periodo de administración de la dosis. Esto dará lugar a una fluctuación en el volumen de distribución aparente de sustancia activa total, aunque el volumen de distribución de sustancia activa libre no cambia.

Generalmente no se observan interacciones con desplazamiento del lugar de unión clínicamente significativas que impliquen a fármacos que se unen principalmente a la GAA. Por lo tanto, es muy improbable que se produzcan interacciones con amprenavir debidas a desplazamiento por unión a proteínas.

**Metabolismo:** amprenavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose menos del 3 % inalterado en orina. La principal vía metabólica tiene lugar mediante la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Amprenavir es sustrato de la CYP3A4 y la inhibe. En consecuencia, los fármacos que son inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4 tienen que ser utilizados con precaución cuando se administren al mismo tiempo que Agenerase (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

**Eliminación:** la semivida de eliminación plasmática de amprenavir está en el intervalo de 7,1 a 10,6 horas. Tras la administración de múltiples dosis de amprenavir por vía oral (1.200 mg dos veces al día), no tiene lugar una acumulación significativa de sustancia activa. La principal vía de eliminación de amprenavir es a través del metabolismo hepático, excretándose menos del 3 % inalterado en orina. Los metabolitos y el amprenavir inalterado representan, aproximadamente, el 14 % de la dosis de amprenavir administrada que aparece en la orina y, aproximadamente, el 75 % en las heces.

### **Poblaciones especiales:**

**Niños:** la farmacocinética de amprenavir en niños (a partir de 4 años) es similar a la de los adultos. Dosis de 20 mg/kg dos veces al día y de 15 mg/kg tres veces al día con cápsulas de Agenerase, proporcionaron una exposición diaria a amprenavir similar a la obtenida con 1.200 mg dos veces al día en adultos. La biodisponibilidad de amprenavir a partir de la solución oral es un 14 % inferior a la obtenida a partir de las cápsulas; por lo tanto, Agenerase cápsulas y Agenerase solución oral no son intercambiables miligramo a miligramo.

**Pacientes de edad avanzada:** no se ha estudiado la farmacocinética de amprenavir en pacientes mayores de 65 años.

**Insuficiencia renal:** no se han estudiado específicamente los pacientes con insuficiencia renal. Menos del 3 % de la dosis terapéutica de amprenavir se excreta inalterada en orina. El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir debería ser mínimo, por lo que no se considera necesario un ajuste de dosis inicial.

**Insuficiencia hepática:** la farmacocinética de amprenavir se encuentra alterada significativamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. El AUC se incrementó hasta casi el triple en pacientes con insuficiencia moderada y hasta cuatro veces más en pacientes con insuficiencia hepática grave. El aclaramiento también disminuyó de forma correlativa al AUC. La solución oral de Agenerase no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia o fallo hepático (ver sección 4.3).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con amprenavir en ratones y ratas, se produjeron adenomas hepatocelulares benignos en machos con exposiciones equivalentes a 2,0 veces (ratones) o 3,8 veces (ratas) la administración de dosis de 1.200 mg de amprenavir solo dos veces al día en humanos. Se observaron focos hepatocelulares alterados en ratones machos a dosis que fueron al menos 2,0 veces la exposición terapéutica humana.

Se observó una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en todos los grupos de tratamiento de ratones macho con amprenavir. Sin embargo, el aumento no fue diferente en su significación estadística de los ratones macho control por las pruebas adecuadas. No se ha aclarado el mecanismo para los adenomas y carcinomas hepatocelulares encontrados en estos estudios y la significación de los efectos observados para los humanos es incierta. Sin embargo, hay pocas evidencias de los datos de exposición en humanos, tanto de ensayos clínicos como del empleo comercial, que sugieran que esos hallazgos tienen significación clínica.

Amprenavir no resultó mutagénico o genotóxico en una serie de pruebas de toxicidad genética *in vivo* e *in vitro*, incluyendo retromutación en bacterias (Test de Ames), linfoma de ratón, micronúcleo en rata y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos periféricos.

En los estudios de toxicología realizados con animales maduros, los hallazgos clínicamente relevantes se limitaron en su mayoría a alteraciones en el hígado y gastrointestinales. La toxicidad hepática consistió en incrementos en las enzimas hepáticas, pesos del hígado y hallazgos microscópicos incluyendo necrosis en hepatocitos. En el uso clínico, se puede controlar y detectar esta toxicidad hepática, realizando determinaciones de AST, ALT y actividad de fosfatasa alcalina. No obstante, en los pacientes tratados en los estudios clínicos no se ha detectado toxicidad hepática significativa durante la administración de Agenerase o tras la interrupción del tratamiento.

Amprenavir no afectó la fertilidad.

En los estudios con animales no produjo efectos tóxicos locales ni capacidad de sensibilización, pero se identificaron ligeras propiedades irritantes en el ojo del conejo.

Los estudios de toxicidad realizados en animales jóvenes tratados desde los cuatro días de edad, dieron como resultado una elevada mortalidad tanto en los animales de control como en los que recibieron amprenavir. Estos resultados implican que los animales jóvenes no disponen de vías metabólicas completamente desarrolladas que les permitan excretar amprenavir o algunos componentes críticos de la formulación (por ejemplo, propilenglicol, PEG 400). No obstante, no se puede excluir la posibilidad de reacción anafiláctica relacionada con el PEG 400. En los estudios clínicos, todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de amprenavir en niños menores de cuatro años.

En ratones, ratas y conejas preñadas no aparecieron efectos importantes sobre el desarrollo del embrión y del feto. No obstante, con exposiciones sistémicas en plasma notablemente inferiores (conejas) o no significativamente más elevadas (rata) que las exposiciones esperadas en humanos durante la administración terapéutica, se observaron una serie de cambios menores incluyendo elongación del timo y variaciones menores en el esqueleto, indicativos de retraso en el desarrollo. Se observó un aumento del peso de la placenta dependiente de la dosis en conejo y rata lo cual puede indicar la existencia de efectos sobre la función placentaria. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres en edad fértil que estén tomando Agenerase, tomen unas medidas anticonceptivas eficaces (por ejemplo métodos de barrera).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Propilenglicol,  
macrogol 400 (PEG 400),  
succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000,  
acesulfamo de potasio,  
sacarina de sodio,  
cloruro de sodio,  
sabor a chicle de uva artificial,  
sabor a menta natural,  
mentol,  
ácido cítrico anhidro,  
citrato de sodio dihidrato,  
agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Desechar la solución oral transcurridos 15 días de su apertura.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos blancos de polietileno de alta densidad que contienen 240 ml de solución oral. Se incluye un vaso dosificador de 20 ml en el envase.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/148/004

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20 Octubre 2000

Fecha de la última renovación: 17 Noviembre 2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

**ANEXO II**

**A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada



**A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**

Cápsulas blandas

- Glaxo Operations UK Limited, que actúa comercialmente como Glaxo Wellcome Operations Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, Reino Unido.  
Autorización de fabricación expedida el 30 de junio de 1995 por la Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, Londres SW8 5 NQ, Reino Unido.

Solución oral

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**ETIQUETA PROSPECTO DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 50 mg cápsulas blandas  
Amprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 50 mg de amprenavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene glicerol, sorbitol E420 y propilenglicol  
Ver el prospecto para mayor información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

480 cápsulas blandas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/148/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA PROSPECTO DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 150 mg cápsulas blandas  
Amprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 150 mg de amprenavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene glicerol, sorbitol E420 y propilenglicol  
Ver el prospecto para mayor información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

240 cápsulas blandas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/148/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 150 mg cápsulas blandas  
Amprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 150 mg de amprenavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene glicerol, sorbitol E420 y propilenglicol  
Ver el prospecto para mayor información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

El envase contiene: Dos frascos conteniendo 240 cápsulas blandas cada uno

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/148/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 15mg/ml solución oral  
Amprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

15 mg/ml de amprenavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene propilenglicol, potasio y sodio  
Ver el prospecto para mayor información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

El frasco contiene: 240 ml de solución oral conteniendo 15mg/ml de amprenavir. En el envase se incluye un vasito dosificador de 20 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C

Desechar transcurridos 15 desde que se abrió por primera vez

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/148/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agenerase 15 mg/ml solución oral  
Amprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

15mg/ml de amprenavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto contiene propilenglicol, potasio y sodio  
Ver el prospecto para mayor información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

El frasco contiene: 240 ml de solución oral conteniendo 15mg/ml de amprenavir.  
En el envase se incluye un vasito dosificador de 20 ml.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C

Desechar transcurridos 15 días desde que se abrió por primera vez

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/148/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Agenerase 50 mg cápsulas blandas**  
Amprenavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

- 1) Qué es Agenerase y para qué se utiliza
- 2) Antes de tomar Agenerase
- 3) Cómo tomar Agenerase
- 4) Posibles efectos adversos
- 5) Conservación de Agenerase
- 6) Información adicional

## **1. QUÉ ES AGENERASE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Agenerase pertenece a un grupo de medicamentos antivirales denominados inhibidores de la proteasa. Estos medicamentos se utilizan para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Agenerase está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por el VIH-1, previamente tratados con inhibidores de la proteasa. Agenerase se prescribe para su empleo en combinación con otros agentes antirretrovirales. Su médico normalmente le indicará que Agenerase cápsulas debe tomarse con dosis bajas de ritonavir para reforzar su eficacia. La elección de amprenavir debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes.

En pacientes no sometidos con anterioridad a tratamiento intenso con inhibidores de la proteasa, no se ha demostrado el beneficio de amprenavir reforzado con ritonavir.

## **2. ANTES DE TOMAR AGENERASE**

**No tome Agenerase**

- si es alérgico (hipersensible) a amprenavir o a cualquiera de los demás componentes de Agenerase.
- si tiene una enfermedad hepática grave (ver “Tenga especial cuidado con Agenerase”)
- si actualmente está usando alguno de los siguientes medicamentos:
  - astemizol o terfenadina (habitualmente utilizados para tratar síntomas alérgicos – estos medicamentos podrían adquirirse sin prescripción médica)
  - pimozida (utilizado para tratar la esquizofrenia)
  - cisaprida (utilizada para aliviar ciertos problemas de estómago)
  - derivados de la ergotamina (utilizados para tratar los dolores de cabeza)
  - rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis)
  - amiodarona, quinidina (utilizadas para tratar alteraciones en el ritmo del corazón)
  - flecainida y propafenona (medicamentos para el corazón)
  - triazolam y midazolam oral (utilizados para ayudarle a dormir y/o calmar la ansiedad)
  - bepridilo (utilizado para el tratamiento de la hipertensión).

- si usted está tomando algún producto que contenga Hipérico (*Hypericum perforatum*) ya que esto puede impedir que Agenerase actúe convenientemente (ver “Uso de otros medicamentos”).

*Comuníquese a su médico si tiene alguna de las condiciones mencionadas, o si está tomando alguno de los medicamentos detallados anteriormente.*

### **Tenga especial cuidado con Agenerase**

Necesitará tomar Agenerase todos los días. Este medicamento le ayuda a controlar su estado, pero no cura la infección por VIH. Usted puede seguir desarrollando otras infecciones y otras enfermedades asociadas a la enfermedad producida por el VIH. Debe mantener contacto regular con su médico. No deje de tomar su medicamento sin hablar antes con su médico.

Si su médico le recomienda tomar Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir, utilizado para reforzar su actividad, asegúrese de leer detenidamente el Prospecto de ritonavir antes de comenzar el tratamiento.

En la actualidad, no hay información suficiente para recomendar el uso de Agenerase en niños menores de cuatro años. Tampoco hay suficiente información para recomendar el uso de Agenerase cápsulas reforzado con ritonavir en niños de 4 a 12 años de edad o en pacientes que pesen menos de cincuenta kilogramos.

Agenerase puede interactuar con otros medicamentos que esté tomando, por lo que es importante que lea la próxima sección “Toma/uso de otros medicamentos”, antes de tomar este medicamento.

Debe informar a su médico sobre cualquier enfermedad que tenga o que haya padecido.

- Por favor, hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con fármacos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para controlar la función hepática.
- No se ha estudiado el uso conjunto de Agenerase con ritonavir en pacientes con enfermedad hepática. Si su enfermedad hepática es grave usted no debe utilizar esta combinación.
- Se ha estudiado Agenerase cápsulas (sin el efecto refuerzo de ritonavir) en pacientes con insuficiencia hepática. Si usted sufre una enfermedad hepática y su médico decide utilizar Agenerase cápsulas sin reforzar (es decir, sin ritonavir), puede ser necesario ajustar la dosis de Agenerase.
- Se han comunicado casos de aumento de hemorragia en pacientes con hemofilia que toman inhibidores de la proteasa. Se desconoce el motivo. Usted puede necesitar factor VIII adicional para controlar la hemorragia.
- En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de combinación puede producirse una redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal. Contacte con su médico si nota cambios en la grasa corporal.
- En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.
- Si tiene alguna duda con respecto a su salud comuníquese a su médico

**Problemas óseos:** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticoesteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal



elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

No se ha demostrado que el tratamiento con Agenerase reduzca el riesgo de transmitir la infección por VIH a los demás por contacto sexual o por transfusión sanguínea. Debe continuar tomando las precauciones adecuadas para evitarlo.

### **Uso de otros medicamentos**

Antes de iniciar el tratamiento con Agenerase, por favor informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es **muy importante**, dado que la toma de ciertos tipos de medicamentos al mismo tiempo que Agenerase, puede potenciar o debilitar el efecto de los medicamentos provocando, en algunos casos, situaciones graves.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con Agenerase (para más información, por favor, ver “No tome Agenerase”).

Agenerase puede interactuar con otros medicamentos. Sólo deben utilizarse los siguientes medicamentos junto con Agenerase por prescripción médica: anestésicos (por ejemplo lidocaína), antibióticos (por ejemplo, rifabutina, claritromicina, dapsona y eritromicina), antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ejemplo, Halofantrina), anticonvulsivantes (por ejemplo, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital), bloqueantes de los canales del calcio (por ejemplo, amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y verapamilo), agentes hipocolesteremiantes (por ejemplo, atorvastatina, lovastatina y simvastatina), agentes para la disfunción eréctil (sildenafil y vardenafil), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (por ejemplo, delavirdina, efavirenz y nevirapina), opiáceos (por ejemplo, metadona), hormonas como estrógenos y progestágenos (por ejemplo, anticonceptivos hormonales tales como “la píldora”), algunos glucocorticoides (por ejemplo, propionato de fluticasona y budesonida), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina y nortriptilina), agentes sedantes (por ej. midazolam administrado mediante inyección), paroxetina y otras sustancias (por ejemplo, clozapina y loratadina).

Si está tomando al mismo tiempo que Agenerase, ciertos medicamentos que pueden originar reacciones adversas graves, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepresivos tricíclicos y warfarina, puede que su médico realice análisis de sangre adicionales para disminuir al máximo la posibilidad de aparición de problemas de seguridad.

Si está tomando la píldora anticonceptiva, se recomienda que utilice un método alternativo (por ejemplo, un preservativo) para evitar el embarazo mientras esté en tratamiento con Agenerase. El uso concomitante de Agenerase y la píldora anticonceptiva puede dar lugar a un descenso del efecto terapéutico de Agenerase.

### **Toma de Agenerase con los alimentos y bebidas**

Las cápsulas de Agenerase deben tragarse enteras con agua u otra bebida. Pueden tomarse con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

Comuníquese a su médico si está embarazada o planea estarlo pronto. No se ha establecido el uso seguro de Agenerase en el embarazo. Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Mientras esté tomando Agenerase, no es recomendable que de el pecho a su hijo. Los profesionales de la salud recomiendan que, si es posible, las mujeres positivas al VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

## Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Agenerase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si Agenerase le hace sentirse aturdido, no conduzca ni maneje máquinas o herramienta alguna.

## Información importante sobre algunos de los componentes de Agenerase cápsulas

Estas cápsulas contienen glicerol, el cual puede ser perjudicial a dosis altas. El glicerol puede originar cefalea, molestias en el estómago y diarrea.

Estas cápsulas también contienen sorbitol. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este medicamento.

Dado que las cápsulas de Agenerase contienen vitamina E, usted no debe tomar suplementos adicionales de vitamina E.

## 3. CÓMO TOMAR AGENERASE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Agenerase indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si necesita tomar un antiácido por una indigestión, o si está tomando un medicamento que contenga un antiácido (por ejemplo, didanosina), se aconseja que lo tome más de una hora antes o después de Agenerase pues, en caso contrario, pueden reducirse los efectos de Agenerase.

- Trague las cápsulas de Agenerase enteras con agua u otra bebida. Pueden tomarse con o sin alimentos.
- *Adultos y adolescentes (a partir de 12 años) (de más de 50 kg de peso):* la dosis usual de Agenerase cápsulas es de 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Si su médico decide que no es apropiado para usted tomar ritonavir, usted necesitará tomar dosis mayores de Agenerase (1.200 mg dos veces al día).
- *Niños (4 a 12 años) y pacientes de menos de 50 kg de peso:* la dosis será calculada por su médico en función del peso. La dosis normal de las cápsulas de Agenerase es de 20 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día. No debe tomar más de 2.400 mg al día.

En algunos casos, su médico puede adaptar la dosis de Agenerase cuando se administran otros fármacos junto con Agenerase.

Para obtener el beneficio completo de Agenerase, es muy importante que tome la dosis diaria **completa** prescrita por su médico.

Se dispone de una solución oral de Agenerase para niños o adultos que no puedan tragar las cápsulas.

### Si toma más Agenerase del que debiera

Si usted ha tomado más dosis de la prescrita de Agenerase, debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico o farmacéutico para que le aconsejen.

### Si olvidó tomar Agenerase

Si olvida tomar una dosis de Agenerase, tómelas tan pronto como lo recuerde y después continúe su tratamiento como hasta entonces. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Agenerase**

**No debe** interrumpir el tratamiento con Agenerase sin consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Agenerase puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Al tratar una infección por VIH, no siempre es posible precisar si algunos de los efectos secundarios que aparecen son originados por Agenerase, por otros medicamentos tomados al mismo tiempo o por la enfermedad por el VIH. Por esta razón, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10 pacientes)

- Cefalea, fatiga
- Diarrea, mareo, vómitos, flatulencia
- Erupciones en la piel (enrojecimiento, abultamiento, picor)- A veces, la erupción cutánea puede ser grave y usted puede que tenga que dejar de tomar el medicamento
- Aumento en los niveles de colesterol en sangre (un tipo de grasa). Su médico le controlará sus niveles de grasas antes y durante el tratamiento con Agenerase.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 100 pacientes)

- Aumento en los triglicéridos (un tipo de grasa en sangre), cambios en la forma del cuerpo por redistribución de la grasa
- Alteraciones en el estado de ánimo, depresión, dificultad para dormir, pérdida de apetito
- Hormigueo o entumecimiento alrededor de labios y boca, movimientos incontrolados
- Dolor, malestar o exceso de ácido en el estómago, heces blandas
- Aumento en las enzimas producidas por el hígado, llamadas transaminasas, aumento de una enzima producida por el páncreas llamada amilasa.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 1.000 pacientes tratados)

- Aumento en sangre de los niveles de azúcar. Su médico le controlará sus niveles de glucosa en sangre antes y durante el tratamiento con Agenerase
- Aumento en sangre de una sustancia llamada bilirrubina
- Inflamación de la cara, labios y lengua (angioedema).

**Efectos adversos raros** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reacción cutánea grave o con riesgo para la vida (Síndrome de Stevens Johnson).

#### **Otros posibles efectos**

En pacientes con hemofilia Tipo A y B, se ha informado acerca de un aumento de la hemorragia mientras están siendo tratados con inhibidores de la proteasa. Si le ocurre esto, consulte inmediatamente a su médico.

Se han comunicado casos de dolor muscular, flojera o debilidad, particularmente con tratamientos antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. Pocas veces estas alteraciones musculares han sido graves (rabdomiolisis).

El tratamiento antirretroviral de combinación puede producir un cambio en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, un aumento de la grasa del abdomen (barriga) y otros órganos internos, agrandamiento del pecho y aparición de acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello ("joroba de búfalo"). En este momento, se desconoce la causa y los efectos sobre la salud a largo plazo de estos acontecimientos. El tratamiento con una combinación de antirretrovirales puede causar también aumento del ácido láctico y del azúcar en sangre, hiperlipemia (aumento de grasas en la sangre) y resistencia a la insulina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE AGENERASE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30° C. Mantener el envase perfectamente cerrado con el fin de protegerlo de la humedad.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Agenerase

El principio activo es amprenavir.

Cada cápsula de Agenerase contiene 50 mg de amprenavir.

Los demás componentes de la cápsula son succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, macrogol 400 (polietilenglicol 400) y propilenglicol. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, glicerol, d-sorbitol y solución de sorbitanos, dióxido de titanio y tinta de impresión roja.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Agenerase 50 mg cápsulas blandas se suministra en frascos de plástico que contienen 480 cápsulas. Estas cápsulas son oblongas, opacas, de color blanquecino a crema y van marcadas con el código GX CC1.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Responsable de la fabricación	Titular de la autorización de comercialización
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Reino Unido	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Agenerase 150 mg cápsulas blandas**  
Amprenavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

- 1) Qué es Agenerase y para qué se utiliza
- 2) Antes de tomar Agenerase
- 3) Cómo tomar Agenerase
- 4) Posibles efectos adversos
- 5) Conservación de Agenerase
- 6) Información adicional

## **1. QUÉ ES AGENERASE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Agenerase pertenece a un grupo de medicamentos antivirales denominados inhibidores de la proteasa. Estos medicamentos se utilizan para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Agenerase está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por el VIH-1, previamente tratados con inhibidores de la proteasa. Agenerase se prescribe para su empleo en combinación con otros agentes antirretrovirales. Su médico normalmente le indicará que Agenerase cápsulas debe tomarse con dosis bajas de ritonavir para reforzar su eficacia. La elección de amprenavir debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes.

En pacientes no sometidos con anterioridad a tratamiento intenso con inhibidores de la proteasa, no se ha demostrado el beneficio de amprenavir reforzado con ritonavir.

## **2. ANTES DE TOMAR AGENERASE**

**No tome Agenerase**

- si es alérgico (hipersensible) a amprenavir o a cualquiera de los demás componentes de Agenerase.
- si tiene una enfermedad hepática grave (ver “Tenga especial cuidado con Agenerase”)
- si actualmente está usando alguno de los siguientes medicamentos:
  - astemizol o terfenadina (habitualmente utilizados para tratar síntomas alérgicos – estos medicamentos podrían adquirirse sin prescripción médica)
  - pimozida (utilizado para tratar la esquizofrenia)
  - cisaprida (utilizada para aliviar ciertos problemas de estómago)
  - derivados de la ergotamina (utilizados para tratar los dolores de cabeza)
  - rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis)
  - amiodarona, quinidina (utilizadas para tratar alteraciones en el ritmo del corazón)
  - flecainida y propafenona (medicamentos para el corazón)
  - triazolam y midazolam oral (utilizados para ayudarle a dormir y/o calmar la ansiedad)
  - bepridilo (utilizado para el tratamiento de la hipertensión).

- si usted está tomando algún producto que contenga Hipérico (*Hypericum perforatum*) pues esto puede impedir que Agenerase actúe convenientemente (ver “Uso de otros medicamentos”).

*Comuníquese a su médico si tiene alguna de las condiciones mencionadas, o si está tomando alguno de los medicamentos detallados anteriormente.*

### **Tenga especial cuidado con Agenerase**

Usted necesitará tomar Agenerase todos los días. Este medicamento le ayuda a controlar su estado, pero no cura la infección por VIH. Usted puede seguir desarrollando otras infecciones y otras enfermedades asociadas a la enfermedad producida por el VIH. Debe mantener contacto regular con su médico. No deje de tomar su medicamento sin hablar antes con su médico.

Si su médico le recomienda tomar Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir, utilizado para reforzar su actividad, asegúrese de leer detenidamente el Prospecto de ritonavir antes de comenzar el tratamiento.

En la actualidad, no hay información suficiente para recomendar el uso de Agenerase en niños menores de cuatro años. Tampoco hay suficiente información para recomendar el uso de Agenerase cápsulas reforzado con ritonavir en niños de 4 a 12 años de edad o en pacientes que pesen menos de cincuenta kilogramos.

Agenerase puede interactuar con otros medicamentos que esté tomando, por lo que es importante que lea la próxima sección “Toma/uso de otros medicamentos”, antes de tomar este medicamento.

Debe informar a su médico sobre cualquier enfermedad que tenga o que haya padecido.

- Por favor, hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con fármacos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para controlar la función hepática.
- No se ha estudiado el uso conjunto de Agenerase con ritonavir en pacientes con enfermedad hepática. Si su enfermedad hepática es grave usted no debe utilizar esta combinación.
- Se ha estudiado Agenerase cápsulas (sin el efecto refuerzo de ritonavir) en pacientes con insuficiencia hepática. Si usted sufre una enfermedad hepática y su médico decide utilizar Agenerase cápsulas sin reforzar (es decir, sin ritonavir), puede ser necesario ajustar la dosis de Agenerase.
- Se han comunicado casos de aumento de hemorragia en pacientes con hemofilia que toman inhibidores de la proteasa. Se desconoce el motivo. Usted puede necesitar factor VIII adicional para controlar la hemorragia.
- En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de combinación puede producirse una redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal. Contacte con su médico si nota cambios en la grasa corporal.
- En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.
- Si tiene alguna duda con respecto a su salud comuníquese a su médico

***Problemas óseos:*** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de



corticoesteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

No se ha demostrado que el tratamiento con Agenerase reduzca el riesgo de transmitir la infección por VIH a los demás por contacto sexual o por transfusión sanguínea. Debe continuar tomando las precauciones adecuadas para evitarlo.

### **Uso de otros medicamentos**

Antes de iniciar el tratamiento con Agenerase, por favor informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es **muy importante**, dado que la toma de ciertos tipos de medicamentos al mismo tiempo que Agenerase, puede potenciar o debilitar el efecto de los medicamentos provocando, en algunos casos, situaciones graves.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con Agenerase (para más información, por favor, ver “No tome Agenerase”).

Agenerase puede interactuar con otros medicamentos. Sólo deben utilizarse los siguientes medicamentos junto con Agenerase por prescripción médica: anestésicos (por ejemplo lidocaína), antibióticos (por ejemplo, rifabutina, claritromicina, dapsona y eritromicina), antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ejemplo, Halofantrina), anticonvulsivantes (por ejemplo, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital), bloqueantes de los canales del calcio (por ejemplo, amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y verapamilo), agentes hipocolesteremiantes (por ejemplo, atorvastatina, lovastatina y simvastatina), agentes para la disfunción eréctil (sildenafil y vardenafil), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (por ejemplo, delavirdina, efavirenz y nevirapina), opiáceos (por ejemplo, metadona), hormonas como estrógenos y progestágenos (por ejemplo, anticonceptivos hormonales tales como “la píldora”), algunos glucocorticoides (por ejemplo, propionato de fluticasona y budesonida), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina y nortriptilina), agentes sedantes (por ej. midazolam administrado mediante inyección), paroxetina y otras sustancias (por ejemplo, clozapina y loratadina).

Si está tomando al mismo tiempo que Agenerase, ciertos medicamentos que pueden originar reacciones adversas graves, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepresivos tricíclicos y warfarina, puede que su médico realice análisis de sangre adicionales para disminuir al máximo la posibilidad de aparición de problemas de seguridad.

Si está tomando la píldora anticonceptiva, se recomienda que utilice un método alternativo (por ejemplo, un preservativo) para evitar el embarazo mientras esté en tratamiento con Agenerase. El uso concomitante de Agenerase y la píldora anticonceptiva puede dar lugar a un descenso del efecto terapéutico de Agenerase.

### **Toma de Agenerase con los alimentos y bebidas**

Las cápsulas de Agenerase deben tragarse enteras con agua u otra bebida. Pueden tomarse con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

Comuníquese a su médico si está embarazada o planea estarlo. No se ha establecido el uso seguro de Agenerase en el embarazo. Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Mientras esté tomando Agenerase, no es recomendable que de el pecho a su hijo. Los profesionales de la salud recomiendan que, si es posible, las mujeres positivas al VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Agenerase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si Agenerase le hace sentirse aturdido, no conduzca ni maneje máquinas o herramienta alguna.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Agenerase cápsulas**

Estas cápsulas contienen glicerol, el cual puede ser perjudicial a dosis altas. El glicerol puede originar cefalea, molestias en el estómago y diarrea.

Estas cápsulas también contienen sorbitol. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este medicamento.

Dado que las cápsulas de Agenerase contienen vitamina E, usted no debe tomar suplementos adicionales de vitamina E.

## **3. CÓMO TOMAR AGENERASE**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Agenerase indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si necesita tomar un antiácido por una indigestión, o si está tomando un medicamento que contenga un antiácido (por ejemplo, didanosina), se aconseja que lo tome más de una hora antes o después de Agenerase pues, en caso contrario, pueden reducirse los efectos de Agenerase.

- Trague las cápsulas de Agenerase enteras con agua u otra bebida. Pueden tomarse con o sin alimentos.
- *Adultos y adolescentes (a partir de 12 años) (de más de 50 kg de peso):* la dosis usual de Agenerase cápsulas es de 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Si su médico decide que no es apropiado para usted tomar ritonavir, usted necesitará tomar dosis mayores de Agenerase (1.200 mg dos veces al día).
- *Niños (4 a 12 años) y pacientes de menos de 50 kg de peso:* la dosis será calculada por su médico en función del peso. La dosis normal de las cápsulas de Agenerase es de 20 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día. No debe tomar más de 2.400 mg al día.

En algunos casos, su médico puede adaptar la dosis de Agenerase cuando se administran otros fármacos junto con Agenerase.

Para obtener el beneficio completo de Agenerase, es muy importante que tome la dosis diaria **completa** prescrita por su médico.

Se dispone de una solución oral de Agenerase para niños o adultos que no puedan tragar las cápsulas.

### **Si toma más Agenerase del que debiera**

Si usted ha tomado más dosis de la prescrita de Agenerase, debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico o farmacéutico para que le aconsejen.

### **Si olvidó tomar Agenerase**

Si olvida tomar una dosis de Agenerase, tómelas tan pronto como lo recuerde y después continúe su tratamiento como hasta entonces. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Agenerase**

**No debe** interrumpir el tratamiento con Agenerase sin consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Agenerase puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Al tratar una infección por VIH, no siempre es posible precisar si algunos de los efectos secundarios que aparecen son originados por Agenerase, por otros medicamentos tomados al mismo tiempo o por la enfermedad por el VIH. Por esta razón, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10 pacientes tratados)

- Cefalea, fatiga
- Diarrea, mareo, vómitos, flatulencia
- Erupciones en la piel (enrojecimiento, abultamiento, picor)- A veces, la erupción cutánea puede ser grave y usted puede que tenga que dejar de tomar el medicamento
- Aumento en los niveles de colesterol en sangre (un tipo de grasa). Su médico le controlará sus niveles de grasas antes y durante el tratamiento con Agenerase.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 100 pacientes)

- Aumento en los triglicéridos (un tipo de grasa en sangre), cambios en la forma del cuerpo por redistribución de la grasa
- Alteraciones en el estado de ánimo, depresión, dificultad para dormir, pérdida de apetito
- Hormigueo o entumecimiento alrededor de labios y boca, movimientos incontrolados
- Dolor, malestar o exceso de ácido en el estómago, heces blandas
- Aumento en las enzimas producidas por el hígado, llamadas transaminasas, aumento de una enzima producida por el páncreas llamada amilasa.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 1.000 pacientes tratados)

- Aumento en sangre de los niveles de azúcar Su médico le controlará sus niveles de glucosa en sangre antes y durante el tratamiento con Agenerase
- Aumento en sangre de una sustancia llamada bilirrubina
- Inflamación de la cara, labios y lengua (angioedema).

**Efectos adversos raros** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reacción cutánea grave o con riesgo para la vida (Síndrome de Stevens Johnson).

### **Otros posibles efectos**

En pacientes con hemofilia Tipo A y B, se ha informado acerca de un aumento de la hemorragia mientras están siendo tratados con inhibidores de la proteasa. Si le ocurre esto, consulte inmediatamente a su médico.

Se han comunicado casos de dolor muscular, flojera o debilidad, particularmente con tratamientos antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. Pocas veces estas alteraciones musculares han sido graves (rabdomiolisis).

El tratamiento antirretroviral de combinación puede producir un cambio en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, un aumento de la grasa del abdomen (barriga) y otros órganos internos, agrandamiento del pecho y aparición de acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello ("joroba de búfalo"). En este momento, se desconoce la causa y los efectos sobre la salud a largo plazo de estos acontecimientos. El tratamiento con una combinación de antirretrovirales puede causar también aumento del ácido láctico y del azúcar en sangre, hiperlipemia (aumento de grasas en la sangre) y resistencia a la insulina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE AGENERASE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30° C. Mantener el envase perfectamente cerrado con el fin de protegerlo de la humedad.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Agenerase

El principio activo es amprenavir.

Cada cápsula de Agenerase contiene 150 mg de amprenavir.

Los demás componentes dentro de la cápsula son succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, macrogol 400 (polietilenglicol 400) y propilenglicol. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, glicerol, d-sorbitol y solución de sorbitanos, dióxido de titanio y tinta de impresión roja.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Agenerase 150 mg cápsulas blandas se suministra en frascos de plástico que contienen 240 cápsulas. Estas cápsulas son oblongas, opacas, de color blanquecino a crema y van marcadas con el código GX CC2.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

<b>Responsable de la fabricación</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Reino Unido	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Agenerase 150 mg cápsulas blandas**  
Amprenavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

- 1) Qué es Agenerase y para qué se utiliza
- 2) Antes de tomar Agenerase
- 3) Cómo tomar Agenerase
- 4) Posibles efectos adversos
- 5) Conservación de Agenerase
- 6) Información adicional

## **1. QUÉ ES AGENERASE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Agenerase pertenece a un grupo de medicamentos antivirales denominados inhibidores de la proteasa. Estos medicamentos se utilizan para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Agenerase está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por el VIH-1, previamente tratados con inhibidores de la proteasa. Agenerase se prescribe para su empleo en combinación con otros agentes antirretrovirales. Su médico normalmente le indicará que Agenerase cápsulas debe tomarse con dosis bajas de ritonavir para reforzar su eficacia. La elección de amprenavir debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes.

En pacientes no sometidos con anterioridad a tratamiento intenso con inhibidores de la proteasa, no se ha demostrado el beneficio de amprenavir reforzado con ritonavir.

## **2. ANTES DE TOMAR AGENERASE**

**No tome Agenerase**

- si es alérgico (hipersensible) a amprenavir o a cualquiera de los demás componentes de Agenerase.
- si tiene una enfermedad hepática grave (ver “Tenga especial cuidado con Agenerase”)
- si actualmente está usando alguno de los siguientes medicamentos:
  - astemizol o terfenadina (habitualmente utilizados para tratar síntomas alérgicos – estos medicamentos podrían adquirirse sin prescripción médica)
  - pimozida (utilizado para tratar la esquizofrenia)
  - cisaprida (utilizada para aliviar ciertos problemas de estómago)
  - derivados de la ergotamina (utilizados para tratar los dolores de cabeza)
  - rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis)
  - amiodarona, quinidina (utilizadas para tratar alteraciones en el ritmo del corazón)
  - flecainida y propafenona (medicamentos para el corazón)
  - triazolam y midazolam oral (utilizados para ayudarle a dormir y/o calmar la ansiedad)
  - bepridilo (utilizado para el tratamiento de la hipertensión).

- si usted está tomando algún producto que contenga Hipérico (*Hypericum perforatum*) pues esto puede impedir que Agenerase actúe convenientemente. (ver “Uso de otros medicamentos”).

*Comuníquese a su médico si tiene alguna de las condiciones mencionadas, o si está tomando alguno de los medicamentos detallados anteriormente.*

### **Tenga especial cuidado con Agenerase**

Necesitará tomar Agenerase todos los días. Este medicamento le ayuda a controlar su estado, pero no cura la infección por VIH. Usted puede seguir desarrollando otras infecciones y otras enfermedades asociadas a la enfermedad producida por el VIH. Debe mantener contacto regular con su médico. No deje de tomar su medicamento sin hablar antes con su médico.

Si su médico le recomienda tomar Agenerase junto con dosis bajas de ritonavir, utilizado para reforzar su actividad, asegúrese de leer detenidamente el Prospecto de ritonavir antes de comenzar el tratamiento.

En la actualidad, no hay información suficiente para recomendar el uso de Agenerase en niños menores de cuatro años. Tampoco hay suficiente información para recomendar el uso de Agenerase cápsulas reforzado con ritonavir en niños de 4 a 12 años de edad o en pacientes que pesen menos de cincuenta kilogramos.

Agenerase puede interactuar con otros medicamentos que esté tomando, por lo que es importante que lea la próxima sección “Toma de otros medicamentos”, antes de tomar este medicamento.

Debe informar a su médico sobre cualquier enfermedad que tenga o que haya padecido.

- Por favor, hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con fármacos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para controlar la función hepática.
- No se ha estudiado el uso conjunto de Agenerase con ritonavir en pacientes con enfermedad hepática. Si su enfermedad hepática es grave usted no debe utilizar esta combinación.
- Se ha estudiado Agenerase cápsulas (sin el efecto refuerzo de ritonavir) en pacientes con insuficiencia hepática. Si usted sufre una enfermedad hepática y su médico decide utilizar Agenerase cápsulas sin reforzar (es decir, sin ritonavir), puede ser necesario ajustar la dosis de Agenerase.
- Se han comunicado casos de aumento de hemorragia en pacientes con hemofilia que toman inhibidores de la proteasa. Se desconoce el motivo. Usted puede necesitar factor VIII adicional para controlar la hemorragia.
- En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de combinación puede producirse una redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal. Contacte con su médico si nota cambios en la grasa corporal.
- En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.
- Si tiene alguna duda con respecto a su salud comuníquese a su médico

***Problemas óseos:*** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias



especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

No se ha demostrado que el tratamiento con Agenerase reduzca el riesgo de transmitir la infección por VIH a los demás por contacto sexual o por transfusión sanguínea. Debe continuar tomando las precauciones adecuadas para evitarlo.

### **Uso de otros medicamentos**

Antes de iniciar el tratamiento con Agenerase, por favor informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es **muy importante**, dado que la toma de ciertos tipos de medicamentos al mismo tiempo que Agenerase, puede potenciar o debilitar el efecto de los medicamentos provocando, en algunos casos, situaciones graves.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con Agenerase (para más información, por favor, ver “No tome Agenerase”).

Agenerase puede interactuar con otros medicamentos. Sólo deben utilizarse los siguientes medicamentos junto con Agenerase por prescripción médica: anestésicos (por ejemplo lidocaína), antibióticos (por ejemplo, rifabutin, claritromicina, dapsona y eritromicina), antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ejemplo, Halofantrina), anticonvulsivantes (por ejemplo, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital), bloqueantes de los canales del calcio (por ejemplo, amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y verapamilo), agentes hipocolesteremiantes (por ejemplo, atorvastatina, lovastatina y simvastatina), agentes para la disfunción eréctil (sildenafil y vardenafil), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (por ejemplo, delavirdina, efavirenz y nevirapina), opiáceos (por ejemplo, metadona), hormonas como estrógenos y progestágenos (por ejemplo, anticonceptivos hormonales tales como “la píldora”), algunos glucocorticoides (por ejemplo, propionato de fluticasona y budesonida), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina y nortriptilina), agentes sedantes (por ej. midazolam administrado mediante inyección), paroxetina y otras sustancias (por ejemplo, clozapina y loratadina).

Si está tomando al mismo tiempo que Agenerase, ciertos medicamentos que pueden originar reacciones adversas graves, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepresivos tricíclicos y warfarina, puede que su médico realice análisis de sangre adicionales para disminuir al máximo la posibilidad de aparición de problemas de seguridad.

Si está tomando la píldora anticonceptiva, se recomienda que utilice un método alternativo (por ejemplo, un preservativo) para evitar el embarazo mientras esté en tratamiento con Agenerase. El uso concomitante de Agenerase y la píldora anticonceptiva puede dar lugar a un descenso del efecto terapéutico de Agenerase.

### **Toma de Agenerase con los alimentos y bebidas**

Las cápsulas de Agenerase deben tragarse enteras con agua u otra bebida. Pueden tomarse con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

Comuníquese a su médico si está embarazada o planea estarlo pronto. No se ha establecido el uso seguro de Agenerase en el embarazo. Este medicamento debe tomarse durante el embarazo sólo si su médico lo aconseja.

Mientras esté tomando Agenerase, no es recomendable que de el pecho a su hijo. Los profesionales de la salud recomiendan que, si es posible, las mujeres positivas al VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

## Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Agenerase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si Agenerase le hace sentirse aturdido, no conduzca ni maneje máquinas o herramienta alguna.

## Información importante sobre algunos de los componentes de Agenerase cápsulas

Estas cápsulas contienen glicerol, el cual puede ser perjudicial a dosis altas. El glicerol puede originar cefalea, molestias en el estómago y diarrea.

Estas cápsulas también contienen sorbitol. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este medicamento.

Dado que las cápsulas de Agenerase contienen vitamina E, usted no debe tomar suplementos adicionales de vitamina E.

## 3. CÓMO TOMAR AGENERASE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Agenerase indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si necesita tomar un antiácido por una indigestión, o si está tomando un medicamento que contenga un antiácido (por ejemplo, didanosina), se aconseja que lo tome más de una hora antes o después de Agenerase pues, en caso contrario, pueden reducirse los efectos de Agenerase.

- Trague las cápsulas de Agenerase enteras con agua u otra bebida. Pueden tomarse con o sin alimentos.
- *Adultos y adolescentes (a partir de 12 años) (de más de 50 kg de peso):* la dosis usual de Agenerase cápsulas es de 600 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Si su médico decide que no es apropiado para usted tomar ritonavir, usted necesitará tomar dosis mayores de Agenerase (1.200 mg dos veces al día).
- *Niños (4 a 12 años) y pacientes de menos de 50 kg de peso:* la dosis será calculada por su médico en función del peso. La dosis normal de las cápsulas de Agenerase es de 20 mg por cada kg de peso corporal dos veces al día. No debe tomar más de 2.400 mg al día.

En algunos casos, su médico puede adaptar la dosis de Agenerase cuando se administran otros fármacos junto con Agenerase.

Para obtener el beneficio completo de Agenerase, es muy importante que tome la dosis diaria **completa** prescrita por su médico.

Se dispone de una solución oral de Agenerase para niños o adultos que no puedan tragar las cápsulas.

### Si toma más Agenerase del que debiera

Si usted ha tomado más dosis de la prescrita de Agenerase, debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico o farmacéutico para que le aconsejen.

### **Si olvidó tomar Agenerase**

Si olvida tomar una dosis de Agenerase, tómelas tan pronto como lo recuerde y después continúe su tratamiento como hasta entonces. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Agenerase**

**No debe** interrumpir el tratamiento con Agenerase sin consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Agenerase puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Al tratar una infección por VIH, no siempre es posible precisar si algunos de los efectos secundarios que aparecen son originados por Agenerase, por otros medicamentos tomados al mismo tiempo o por la enfermedad por el VIH. Por esta razón, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10 pacientes)

- Cefalea, fatiga
- Diarrea, mareo, vómitos, flatulencia
- Erupciones en la piel (enrojecimiento, abultamiento, picor)- A veces, la erupción cutánea puede ser grave y usted puede que tenga que dejar de tomar este medicamento
- Aumento en los niveles de colesterol en sangre (un tipo de grasa). Su médico le controlará sus niveles de grasas antes y durante el tratamiento con Agenerase.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 100)

- Aumento en los triglicéridos (un tipo de grasa en sangre), cambios en la forma del cuerpo por redistribución de la grasa
- Alteraciones en el estado de ánimo, depresión, dificultad para dormir, pérdida de apetito
- Hormigueo o entumecimiento alrededor de labios y boca, movimientos incontrolados
- Dolor, malestar o exceso de ácido en el estómago, heces blandas
- Aumento en las enzimas producidas por el hígado, llamadas transaminasas, aumento de una enzima producida por el páncreas llamada amilasa.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 1.000 pacientes tratados)

- Aumento en sangre de los niveles de azúcar. Su médico le controlará sus niveles de glucosa en sangre antes y durante el tratamiento con Agenerase
- Aumento en sangre de una sustancia llamada bilirrubina
- Inflamación de la cara, labios y lengua (angioedema).

**Efectos adversos raros** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reacción cutánea grave o con riesgo para la vida (Síndrome de Stevens Johnson).

### **Otros posibles efectos**

En pacientes con hemofilia Tipo A y B, se ha informado acerca de un aumento de la hemorragia mientras están siendo tratados con inhibidores de la proteasa. Si le ocurre esto, consulte inmediatamente a su médico.

Se han comunicado casos de dolor muscular, flojera o debilidad, particularmente con tratamientos antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. Pocas veces estas alteraciones musculares han sido graves (rabdomiolisis).

El tratamiento antirretroviral de combinación puede producir un cambio en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, un aumento de la grasa del abdomen (barriga) y otros órganos internos, agrandamiento del pecho y aparición de acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello ("joroba de búfalo"). En este momento, se desconoce la causa y los efectos sobre la salud a largo plazo de estos acontecimientos. El tratamiento con una combinación de antirretrovirales puede causar también aumento del ácido láctico y del azúcar en sangre, hiperlipemia (aumento de grasas en la sangre) y resistencia a la insulina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE AGENERASE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase perfectamente cerrado con el fin de protegerlo de la humedad.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Agenerase

El principio activo es amprenavir.

Cada cápsula de Agenerase contiene 150 mg de amprenavir.

Los demás componentes dentro de la cápsula son succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, macrogol 400 (polietilenglicol 400) y propilenglicol. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, glicerol, d-sorbitol y solución de sorbitanos, dióxido de titanio y tinta de impresión roja.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Agenerase 150 mg cápsulas blandas se suministra en un envase con dos frascos de plástico que contienen cada uno 240 cápsulas. Estas cápsulas son oblongas, opacas, de color blanquecino a crema y van marcadas con el código GX CC2.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Responsable de la fabricación	Titular de la autorización de comercialización
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Reino Unido	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**Agenerase 15mg/ml solución oral**  
Amprenavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**Contenido del prospecto:**

- 1) Qué es Agenerase y para qué se utiliza
- 2) Antes de tomar Agenerase
- 3) Cómo tomar Agenerase
- 4) Posibles efectos adversos
- 5) Conservación de Agenerase
- 6) Información adicional

## **1. QUÉ ES AGENERASE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Agenerase pertenece a un grupo de medicamentos antivirales denominados inhibidores de la proteasa. Estos medicamentos se utilizan para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Agenerase está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por el VIH-1, previamente tratados con inhibidores de la proteasa. Agenerase se prescribe para su empleo en combinación con otros agentes antirretrovirales. La elección de amprenavir debe estar basada en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes. En pacientes no tratados previamente con inhibidores de la proteasa, Agenerase es menos eficaz que indinavir.

No se ha demostrado el beneficio de Agenerase solución oral potenciado con ritonavir en pacientes no tratados y tratados previamente con inhibidores de la proteasa.

Usted debe tomar las cápsulas de Agenerase tan pronto como sea capaz de tragarlas.

## **2. ANTES DE TOMAR AGENERASE**

### **No tome Agenerase**

- si es alérgico (hipersensible) a amprenavir o a cualquiera de los demás componentes de Agenerase.
- si tiene una enfermedad hepática grave (ver “Tenga especial cuidado con Agenerase”)
- si actualmente está usando alguno de los siguientes medicamentos:
  - astemizol o terfenadina (habitualmente utilizados para tratar síntomas alérgicos – estos medicamentos podrían adquirirse sin prescripción médica)
  - pimozida (utilizado para tratar la esquizofrenia)
  - cisaprida (utilizada para aliviar ciertos problemas de estómago)
  - derivados de la ergotamina (utilizados para tratar los dolores de cabeza)
  - rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis)

- amiodarona, quinidina (utilizadas para tratar alteraciones en el ritmo del corazón)
  - triazolam y midazolam oral (utilizados para ayudarle a dormir y/o calmar la ansiedad)
  - bepridilo (utilizado para el tratamiento de la hipertensión).
- si usted está tomando algún producto que contenga Hipérico (*Hypericum perforatum*) pues esto puede impedir que Agenerase actúe convenientemente (ver “Uso de otros medicamentos”).

Dado el posible riesgo de toxicidad a causa de la gran cantidad del excipiente propilenglicol, la solución oral de Agenerase está contraindicada en niños menores de 4 años, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia o fallo hepático, pacientes con fallo renal y pacientes tratados con disulfiram o metronidazol o preparados que contengan alcohol (por ej. la solución oral de ritonavir) o con más propilenglicol (ver también Tenga especial cuidado con Agenerase).

*Comuníquese a su médico si tiene alguna de las condiciones mencionadas, o si está tomando alguno de los medicamentos detallados anteriormente.*

### **Tenga especial cuidado con Agenerase**

Necesitará tomar Agenerase todos los días. Este medicamento le ayuda a controlar su estado, pero no cura la infección por VIH. Usted puede seguir desarrollando otras infecciones y otras enfermedades asociadas a la enfermedad producida por el VIH. Debe mantener contacto regular con su médico. No deje de tomar su medicamento sin hablar antes con su médico.

No pueden hacerse recomendaciones de dosis en relación con el empleo de dosis bajas de ritonavir (utilizado normalmente como un refuerzo de la actividad con Agenerase cápsulas) junto con Agenerase solución oral. Por tanto, debe evitarse el empleo de esta combinación.

Agenerase puede interactuar con otros medicamentos que esté tomando, por lo que es importante que lea la próxima sección “Toma de otros medicamentos”, antes de tomar este medicamento.

Debe utilizar con precaución la solución oral de Agenerase si presenta actividad reducida de las enzimas hepáticas, insuficiencia en el riñón o una capacidad genéticamente inferior para metabolizar el alcohol (por ejemplo, si es de origen asiático), debido a las reacciones adversas que pueden estar relacionadas con el propilenglicol presente en la solución.

Por la misma razón no debe tomar disulfiram u otros medicamentos que reduzcan el metabolismo del alcohol (por ejemplo, metronidazol) o preparaciones que contengan alcohol (por ejemplo, solución oral de ritonavir) o más propilenglicol, mientras esté tomando la solución oral de Agenerase (véase también No tome Agenerase).

Su médico puede querer controlarle para detectar reacciones adversas que puedan estar relacionadas con el contenido de propilenglicol de la solución oral de Agenerase, especialmente si tiene una enfermedad renal o hepática. También podría ser necesario reconsiderar el tratamiento con Agenerase solución oral.

Debe interrumpir el tratamiento con la solución oral de Agenerase **tan pronto** como sea capaz de tragar las cápsulas de Agenerase.

Debe informar a su médico sobre cualquier enfermedad que tenga o que haya padecido.

- Si ha padecido una enfermedad hepática consulte a su médico.
- Agenerase solución oral no debe emplearse si usted sufre cualquier enfermedad hepática
- Por favor, hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con fármacos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales y pueden requerir análisis de sangre para controlar la función hepática.
- Se han comunicado casos de aumento de hemorragia en pacientes con hemofilia que toman inhibidores de la proteasa. Se desconoce el motivo. Usted puede necesitar factor VIII adicional para controlar la hemorragia.



- En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de combinación puede producirse una redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal. Contacte con su médico si nota cambios en la grasa corporal.
- En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.
- Si tiene alguna duda con respecto a su salud comuníquese a su médico

**Problemas óseos:** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

No se ha demostrado que el tratamiento con Agenerase reduzca el riesgo de transmitir la infección por VIH a los demás por contacto sexual o por transfusión sanguínea. Debe continuar tomando las precauciones adecuadas para evitarlo.

### Uso de otros medicamentos

Antes de iniciar el tratamiento con Agenerase, por favor informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso aquellos adquiridos sin receta médica. Esto es **muy importante**, dado que la toma de ciertos tipos de medicamentos al mismo tiempo que Agenerase, puede potenciar o debilitar el efecto de los medicamentos provocando, en algunos casos, situaciones graves.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con Agenerase (para más información, por favor, ver “No tome Agenerase”).

Agenerase puede interaccionar con otros medicamentos. Sólo deben utilizarse los siguientes medicamentos junto con Agenerase por prescripción médica: anestésicos (por ejemplo lidocaína), antibióticos (por ejemplo, rifabutina, claritromicina, dapsona y eritromicina), antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ejemplo, Halofantrina), anticonvulsivantes (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital), bloqueantes de los canales del calcio (por ejemplo, amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y verapamilo), agentes hipocolesteremiantes (por ejemplo, atorvastatina, lovastatina y simvastatina), agentes para la disfunción eréctil (sildenafil y vardenafil), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (por ejemplo, delavirdina, efavirenz y nevirapina), opiáceos (por ejemplo, metadona), hormonas como estrógenos y progestágenos (por ejemplo, anticonceptivos hormonales tales como “la píldora”), algunos glucocorticoides (por ejemplo, propionato de fluticasona y budesonida), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina y nortriptilina), agentes sedantes (por ej. midazolam administrado mediante inyección), paroxetina y otras sustancias (por ejemplo, clozapina y loratadina).

Si está tomando al mismo tiempo que Agenerase, ciertos medicamentos que pueden originar reacciones adversas graves, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaína, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepresivos tricíclicos y warfarina, puede que su médico realice análisis de sangre adicionales para disminuir al máximo la posibilidad de aparición de problemas de seguridad.

Debido al contenido en propilenglicol de la solución oral, usted no debe tomar disulfiram u otros medicamentos que reduzcan el metabolismo del alcohol (por ejemplo, metronidazol) o preparados que

contengan alcohol (por ejemplo, solución oral de ritonavir) o propilenglicol adicional mientras está tomando Agenerase solución oral (véase No tome Agenerase).

Si está tomando la píldora anticonceptiva, se recomienda que utilice un método alternativo (por ejemplo, un preservativo) para evitar el embarazo mientras esté en tratamiento con Agenerase. El uso concomitante de Agenerase y la píldora anticonceptiva puede dar lugar a un descenso del efecto terapéutico de Agenerase.

### **Toma de Agenerase con los alimentos y bebidas**

Agenerase solución oral puede tomarse con o sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

Comuníquese a su médico si está embarazada o planea estarlo pronto. No se ha establecido el uso seguro de Agenerase en el embarazo. Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Mientras esté tomando Agenerase, no es recomendable que de el pecho a su hijo. Los profesionales de la salud recomiendan que, si es posible, las mujeres positivas al VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Agenerase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si Agenerase le hace sentirse aturdido, no conduzca ni maneje máquinas o herramienta alguna.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de la solución oral de Agenerase**

La solución oral contiene propilenglicol, el cual puede producir reacciones adversas a dosis elevadas. El propilenglicol puede originar una serie de reacciones adversas incluyendo convulsiones, estupor, palpitaciones y rotura de glóbulos rojos (véase también Tenga especial cuidado con Agenerase).

Este medicamento contiene 4 mg de sodio por ml. Los pacientes con una dieta pobre en sodio deben tenerlo en cuenta.

Este medicamento contiene 1 mg de potasio por ml. Los pacientes con función renal reducida o los pacientes con una dieta pobre en potasio deben tenerlo en cuenta.

Dado que la solución oral de Agenerase contiene vitamina E, usted no debe tomar suplementos adicionales de vitamina E.

## **3. CÓMO TOMAR AGENERASE**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Agenerase indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Agenerase puede tomarse con o sin alimentos.

Si necesita tomar un antiácido por una indigestión, o si está tomando un medicamento que contenga un antiácido (por ejemplo, didanosina), se aconseja que lo tome más de una hora antes o después de Agenerase pues, en caso contrario, pueden reducirse los efectos de Agenerase.

- *Pacientes a partir de 4 años incapaces de tragar las cápsulas de Agenerase:* la dosis será calculada por el médico en función de su peso. La dosis recomendada de la solución oral de Agenerase es de 17 mg (1,1 ml) por cada kg de peso tres veces al día. No debe tomar más de 2800 mg al día.

En algunos casos, su médico puede adaptar la dosis de Agenerase cuando se administran otros fármacos junto con Agenerase.

Para obtener el beneficio completo de Agenerase, es muy importante que tome la dosis diaria **completa** prescrita por su médico.

Se proporciona un vaso dosificador de 20 ml para ayudarle a medir la cantidad correcta de solución oral para cada dosis.

#### **Si toma más Agenerase del que debiera**

Si usted ha tomado más dosis de la prescrita de Agenerase, debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico o farmacéutico para que le aconsejen.

#### **Si olvidó tomar Agenerase**

Si olvida tomar una dosis de Agenerase, tómela tan pronto como lo recuerde y después continúe su tratamiento como hasta entonces. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Agenerase**

**No debe** interrumpir el tratamiento con Agenerase sin consultar a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Agenerase puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Al tratar una infección por VIH, no siempre es posible precisar si algunos de los efectos secundarios que aparecen son originados por Agenerase, por otros medicamentos tomados al mismo tiempo o por la enfermedad por el VIH. Por esta razón, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.

#### **Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10 pacientes )

- Cefalea, fatiga
- Diarrea, mareo, vómitos, flatulencia
- Erupciones en la piel (enrojecimiento, abultamiento, picor)- A veces, la erupción cutánea puede ser grave y usted puede tener que dejar de tomar este medicamento
- Aumento en los niveles de colesterol en sangre (un tipo de grasa). Su médico le controlará sus niveles de grasas antes y durante el tratamiento con Agenerase.

#### **Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 100 pacientes)

- Aumento en los triglicéridos (un tipo de grasa en sangre), cambios en la forma del cuerpo por redistribución de la grasa
- Alteraciones en el estado de ánimo, depresión, dificultad para dormir, pérdida de apetito
- Hormigueo o entumecimiento alrededor de labios y boca, movimientos incontrolados
- Dolor, malestar o exceso de ácido en el estómago, heces blandas
- Aumento en las enzimas producidas por el hígado, llamadas transaminasas, aumento de una enzima producida por el páncreas llamada amilasa.

#### **Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar a al menos 1 de cada 1.000 pacientes tratados)

- Aumento en sangre de los niveles de azúcar. Su médico le controlará sus niveles de glucosa en sangre antes y durante el tratamiento con Agenerase
- Aumento en sangre de una sustancia llamada bilirrubina
- Inflamación de la cara, labios y lengua (angioedema).

**Efectos adversos raros** (pueden afectar a al menos 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reacción cutánea grave o con riesgo para la vida (Síndrome de Stevens Johnson).

### Otros posibles efectos

En pacientes con hemofilia Tipo A y B, se ha informado acerca de un aumento de la hemorragia mientras están siendo tratados con inhibidores de la proteasa. Si le ocurre esto, consulte inmediatamente a su médico.

Se han comunicado casos de dolor muscular, flojera o debilidad, particularmente con tratamientos antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. Pocas veces estas alteraciones musculares han sido graves (rabdomiolisis).

El tratamiento antirretroviral de combinación puede producir un cambio en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, un aumento de la grasa del abdomen (barriga) y otros órganos internos, agrandamiento del pecho y aparición de acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello ("joroba de búfalo"). En este momento, se desconoce la causa y los efectos sobre la salud a largo plazo de estos acontecimientos. El tratamiento con una combinación de antirretrovirales puede causar también aumento del ácido láctico y del azúcar en sangre, hiperlipemia (aumento de grasas en la sangre) y resistencia a la insulina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE AGENERASE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No conservar a temperatura superior a 25°C. No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el bote y cartón. Desechar la solución oral de Agenerase transcurridos 15 días desde la apertura del frasco.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Agenerase

El principio activo es amprenavir.

La solución oral de Agenerase contiene 15 mg/ml de amprenavir.

Los demás ingredientes son propilenglicol, macrogol 400 (polietilenglicol 400), succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, acesulfamo de potasio, sacarina de sodio, cloruro de sodio, sabor a chicle de uva artificial, sabor a menta natural, mentol, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidrato, agua purificada.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Agenerase solución oral se suministra en frascos de plástico que contienen 240 ml de solución oral. Es una solución límpida, de color amarillo pálido a amarillo con sabor a uva, chicle y menta.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

<b>Responsable de la fabricación</b>	<b>Titular de la autorización de comercialización</b>
Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG Industriestrasse 32-36 23843 Bad Oldesloe Alemania	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Reino Unido

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada