

## Agenerase<sup>®</sup> 150mg amprenavir

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Agenerase<sup>®</sup> Cápsulas 150 mg – Frasco plástico opaco com 240 cápsulas gelatinosas.

### COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Agenerase<sup>®</sup> 150 mg contém:

amprenavir.....150 mg

Excipientes: succinato de d-alfa tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS), macrogol 400 e propilenoglicol q.s.p.....1 cápsula

Constituintes da cápsula: gelatina, glicerol, solução d-sorbitol e sorbitanas, dióxido de titânio e tinta de impressão vermelha.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** Agenerase<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em associação com outros agentes anti-retrovirais, em adultos e crianças.

**Cuidados de armazenamento:** mantenha o medicamento na embalagem original, em temperatura ambiente entre 15° e 30°C. Mantenha o frasco bem fechado após a sua abertura.

**Prazo de validade:** o prazo de validade é de 36 meses contados a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Não utilize medicamentos fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

**Gravidez e lactação:** informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Recomenda-se que as pacientes em tratamento com este medicamento não amamentem.

**Cuidados de administração:** siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

**Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

**Reações adversas:** informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como diarreia, náusea, vômito, flatulência, irritações na pele, dor de cabeça e cansaço.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** informe seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

**Contra-indicações:** o uso de **Agenerase**<sup>®</sup> é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

**Habilidade para dirigir e operar máquinas:** não existem estudos sobre o efeito deste medicamento na habilidade de dirigir e operar máquinas.

**NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

**Atenção:** o tratamento com **Agenerase**<sup>®</sup> não previne o risco de transmissão do HIV pelo contato sexual ou contaminação sanguínea. As precauções apropriadas devem continuar sendo tomadas.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### MODO DE AÇÃO

#### Propriedades Farmacodinâmicas:

O amprenavir é um inibidor competitivo não-peptídico da protease do HIV, que bloqueia a habilidade da protease viral de clivar as poliproteínas precursoras necessárias à replicação viral. Os inibidores da protease exibem maior potência *in vitro* contra o HIV que os análogos de nucleosídeos atualmente disponíveis que agem sobre a transcriptase reversa do HIV.

O amprenavir é um inibidor altamente potente e seletivo da replicação do HIV-1 e do HIV-2, que demonstrou sinergismo, *in vitro*, quando em associação com análogos de nucleosídeos, incluindo didanosina, zidovudina e abacavir e com o inibidor da protease, saquinavir. Demonstrou ser sinérgico em associação com indinavir, ritonavir e nelfinavir.

Isolados de HIV resistentes ao amprenavir foram selecionados *in vitro*. Sob tais condições, foram necessárias, no mínimo, três mutações nos aminoácidos nas posições 46, 47 e 50 da protease do HIV para produzir uma cepa com um aumento maior que 10 vezes na CI<sub>50</sub>. A mutação chave I50V, associada com a resistência ao amprenavir, não foi observada como uma variante natural ou em pacientes previamente tratados com inibidores da protease. Foi observada pouca resistência cruzada entre variantes selecionadas resistentes ao amprenavir e outros inibidores da protease, sugerindo um potencial para a terapia de resgate com inibidor da protease. Outras mutações associadas com resistência ao amprenavir (I54V e I84V) foram raramente selecionadas durante o tratamento com amprenavir.

Na prática clínica, o perfil de resistência observado com amprenavir é diferente do observado com outros inibidores da protease. *In vitro*, isolados resistentes ao amprenavir são altamente suscetíveis ao indinavir, saquinavir e nelfinavir, mas mostram suscetibilidade reduzida ao ritonavir. De 55 isolados clínicos mutantes resistentes *in vivo* aos inibidores da protease, 55% foram sensíveis ao amprenavir.

A resistência cruzada entre o amprenavir e os inibidores da transcriptase reversa não deve ocorrer, uma vez que as enzimas-alvo são diferentes.

### Propriedades Farmacocinéticas:

#### **Absorção**

Após a administração oral, o amprenavir é rapidamente absorvido. A biodisponibilidade absoluta é desconhecida pela falta de uma formulação intravenosa aceitável para uso humano. Aproximadamente 90% de uma dose radiomarcada de amprenavir administrada por via oral foi recuperada na urina e nas fezes, primariamente sob a forma de metabólitos do amprenavir. Após a administração oral, o tempo médio ( $t_{max}$ ) para a concentração sérica máxima de amprenavir é de 1 a 2 horas para as cápsulas e de aproximadamente 0,75 horas para a solução oral. Um segundo pico é observado após 10 a 12 horas e pode representar uma absorção tardia ou uma recirculação entero-hepática.

Em doses terapêuticas (1.200 mg, duas vezes ao dia) a  $C_{max}$  média no estado de equilíbrio do amprenavir cápsulas é 5,36 (0,92 – 9,81) mcg/ml e a  $C_{min}$  é 0,28 (0,12 – 0,51) mcg/ml. A AUC média durante um intervalo de administração de 12 horas é 18,46 (3,02 – 32,95) mcg.h/ml. Foi demonstrado que as cápsulas de 50 mg e 150 mg são bioequivalentes. A solução oral em doses equivalentes é menos biodisponível se comparada às cápsulas, com uma AUC e  $C_{max}$  aproximadamente 14% e 19% mais baixas respectivamente. A significância clínica desta diferença provavelmente é mínima.

A administração de amprenavir com alimentos tem um efeito modesto na concentração plasmática total (AUC), reduzindo a AUC do amprenavir entre 14 – 25% e reduzindo a  $C_{max}$  em aproximadamente 33%. Este fato não é considerado clinicamente significativo e, portanto, o **Agenerase**<sup>®</sup> pode ser administrado com ou sem alimentos.

#### **Distribuição**

O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 430 litros (6 l/kg, considerando um peso corporal de 70 kg) sugerindo um amplo volume de distribuição, com livre penetração de amprenavir nos tecidos além da circulação sistêmica. A concentração de amprenavir no líquido é menor que 1% da concentração plasmática.

Aproximadamente 90% do amprenavir está ligado às proteínas plasmáticas. Ele liga-se principalmente à glicoproteína alfa<sub>1</sub> ácida (GAA) mas também à albumina. Foi demonstrado que as concentrações de GAA diminuem durante o tratamento anti-retroviral. Esta alteração diminui a concentração total do fármaco no plasma; no entanto, a concentração de amprenavir livre, que é a porção ativa, provavelmente não se alterará.

Geralmente não são observadas interações clinicamente significativas relacionadas ao deslocamento envolvendo fármacos principalmente ligados à GAA. Assim, interações medicamentosas com amprenavir em virtude do deslocamento da ligação à proteína, são altamente improváveis.

#### **Metabolismo**

O amprenavir é metabolizado principalmente pelo fígado com menos do 3% do fármaco excretado inalterado pela urina. A via metabólica primária é a via da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O amprenavir é um substrato da CYP3A4 e exerce inibição sobre esta enzima. Desta forma, fármacos que são indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 devem ser usados com precaução quando

administrados concomitantemente com **Agenerase**<sup>®</sup> (ver *Contra-indicações e Interações Medicamentosas*).

### ***Eliminação***

A meia-vida de eliminação plasmática do amprenavir varia de 7,1 a 10,6 horas. Após doses orais múltiplas de amprenavir de 1.200 mg, duas vezes ao dia, não há acúmulo significativo do fármaco. A via de eliminação primária do amprenavir é através do metabolismo hepático com menos de 3% do fármaco sendo excretado inalterado pela urina. Os metabólitos e o amprenavir inalterado constituem-se em aproximadamente 14% da dose do amprenavir eliminada pela urina e 75% da dose eliminada nas fezes.

### ***Populações Especiais***

#### ***Crianças***

A farmacocinética em crianças (acima de 4 anos de idade) é similar à dos adultos. Doses de 20 mg/kg, duas vezes ao dia, e 15 mg/kg, três vezes ao dia, de **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas produziram concentrações plasmáticas similares quando comparadas àquelas obtidas com 1.200 mg, duas vezes ao dia, em adultos.

#### ***Idosos***

A farmacocinética do amprenavir não foi estudada em pacientes acima de 65 anos. Ao se tratar de pacientes idosos deve-se considerar a possibilidade de distúrbios cardíacos, renais e hepáticos, doenças concomitantes ou outros tratamentos.

#### ***Insuficiência Renal***

Pacientes com insuficiência renal não foram especificamente estudados. Menos de 3% da dose terapêutica de amprenavir são excretados inalterados na urina. O efeito da insuficiência renal na eliminação do amprenavir deve ser mínimo e, portanto, não é necessário nenhum ajuste na dose inicial.

#### ***Insuficiência Hepática***

A farmacocinética do amprenavir é significativamente alterada em pacientes com insuficiência hepática de intensidade moderada a grave. A AUC aumentou em 3 vezes em pacientes com insuficiência moderada e em 4 vezes em pacientes com insuficiência hepática grave. O *clearance* também diminuiu de forma equivalente à alteração da AUC. A dose deve ser, portanto, reduzida nesses pacientes (Ver *Posologia*).

## **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

O **Agenerase**<sup>®</sup> está indicado para o tratamento de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em associação com outros agentes anti-retrovirais, em adultos e crianças.

## **CONTRA - INDICAÇÕES**

O uso de **Agenerase**<sup>®</sup> é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

O uso de **Agenerase**<sup>®</sup> não deve ser concomitante ao de produtos medicinais com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). A co-administração pode resultar em inibição competitiva do metabolismo destes produtos e criar potencial para reações adversas graves e/ou que ameacem a vida, como arritmia cardíaca (por exemplo, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida),

sedação prolongada ou depressão respiratória (por exemplo, triazolam, midazolam), vaso espasmo periférico ou isquemia (por exemplo, derivados de ergot) (ver *Interações medicamentosas*).

É contra-indicada a administração concomitante de rifampicina a pacientes em tratamento com **Agenerase**<sup>®</sup>, uma vez que ela reduz em aproximadamente 82% a concentração plasmática de amprenavir (ver *Interações medicamentosas*).

### **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**

A principal via de metabolização e excreção do amprenavir é o fígado. O **Agenerase**<sup>®</sup> deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática. A dose de **Agenerase**<sup>®</sup> deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (ver *Posologia*).

O amprenavir, assim como os outros inibidores da protease do HIV, é um inibidor da enzima CYP3A4 do citocromo P450. **Agenerase**<sup>®</sup> não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas que sejam substratos da CYP3A4. Há também outros agentes que podem resultar em interações medicamentosas graves e/ou que ameacem a vida, por isso aconselha-se cuidado sempre que a administração de **Agenerase**<sup>®</sup> for concomitante à de medicamentos indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 (ver *Contra-indicações e Interações Medicamentosas*).

Estudos farmacocinéticos com outros inibidores da CYP3A4, incluindo outros inibidores da protease, indicaram que o amprenavir pode aumentar significativamente as concentrações de lovastatina e sinvastatina, os quais estão associados a um aumento na incidência de miopatia, incluindo rabdomiólise.

Estudos farmacocinéticos com outros inibidores da CYP3A4, incluindo outros inibidores da protease, indicam que o amprenavir pode aumentar significativamente as concentrações de atorvastatina. Deve-se usar a menor dose possível de atorvastatina com um rigoroso monitoramento ou considerar o uso de pravastatina ou fluvastatina, como inibidor alternativo da HMG-CoA redutase, em combinação com **Agenerase**<sup>®</sup>.

O uso concomitante de amprenavir com ritonavir e propionato de fluticasona, ou outros glicocorticóides metabolizados pelo CYP3A4 não é recomendado, a menos que o benefício potencial do tratamento supere o risco de efeitos corticosteróides sistêmicos, incluindo síndrome de *Cushing* e supressão adrenal (ver *Interações medicamentosas*).

Embora as isoenzimas responsáveis pelo metabolismo do bepridil não tenham sido elucidadas, a principal via metabólica responsável pelo metabolismo de bepridil é mediada pelo sistema enzimático CYP450. Em virtude do amprenavir ser um inibidor da isoenzima CYP3A4, a isoenzima CYP450 mais comumente responsável pelo metabolismo de medicamentos, e em função do aumento da exposição plasmática de bepridil poder causar arritmia cardíaca grave com ameaça à vida, deve-se ter cuidado quando o amprenavir e o bepridil forem co-administrados.

Podem ocorrer interações medicamentosas graves ou que envolvam ameaça à vida entre amprenavir e amiodarona, lidocaína (sistêmica), anti-depressivos tricíclicos, quinidina e varfarina. Recomenda-se monitorar as concentrações destes agentes, uma vez que o risco potencial de problemas relacionados à segurança com o uso concomitante pode ser minimizado. No caso da varfarina, monitorar também o INR – “*International Normalised Ratio*”.

A administração concomitante de amprenavir com produtos contendo *Hypericum perforatum* (também conhecido como erva de São João) não é recomendada. Um estudo farmacocinético com indinavir indica que o *Hypericum perforatum* pode reduzir os níveis plasmáticos de amprenavir, quando ambos são administrados concomitantemente (ver *Interações Medicamentosas*).

Em razão do potencial de interações metabólicas com o amprenavir, a eficácia dos contraceptivos hormonais pode ser modificada, mas ainda não existem dados suficientes que possam prever a natureza dessas interações. Por isso, métodos de contracepção alternativos são recomendados para mulheres em idade fértil (ver *Interações Medicamentosas*).

A segurança e a eficácia do **Agenerase**<sup>®</sup> em crianças menores de 4 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

**Agenerase**<sup>®</sup> contém vitamina E. Por isso, suplementos adicionais desta vitamina não são recomendados.

Foram relatados aumentos de sangramento, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose em pacientes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease. Alguns pacientes receberam adicionalmente fator VIII. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado, caso tivesse sido interrompido. Embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado, acredita-se que exista uma relação causal. Por isso, pacientes hemofílicos devem ser alertados da possibilidade de aumento do sangramento com o uso de **Agenerase**<sup>®</sup>.

Os pacientes devem ser advertidos de que o **Agenerase**<sup>®</sup>, ou qualquer outra terapêutica anti-retroviral existente não cura a AIDS, e que eles podem ainda desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV. Não foi provado que as terapêuticas anti-retrovirais atuais, incluindo o **Agenerase**<sup>®</sup>, previnam o risco de transmissão do HIV para outras pessoas através do contato sexual ou contaminação sanguínea. As precauções apropriadas devem ser mantidas.

### Síndrome de Reconstituição Imune

Em pacientes infectados por HIV com deficiência imune grave na ocasião do início do tratamento anti-retroviral (TAR), uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais podem surgir e causar problemas médicos graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do TAR. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados sem demora e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário.

### Redistribuição de gordura

A redistribuição/acúmulo de gordura, incluindo obesidade central, alargamento dorso-cervical (“*buffalo hump*”), emagrecimento periférico, emagrecimento da face, alargamento das mamas, níveis elevados de lipídeos séricos e glicose tem sido observados separadamente ou em conjunto em alguns pacientes em tratamento com a combinação de anti-retrovirais (ver *Reações adversas*).

Embora os fármacos pertencentes às classes de inibidores da protease e ITRN tenham sido associados a um ou mais desses eventos adversos específicos, relacionados a uma síndrome comumente chamada

lipodistrófica, os dados existentes indicam diferenças de risco para os membros individuais das respectivas classes terapêuticas.

Adicionalmente, a síndrome lipodistrófica possui uma etiologia multifatorial. Por exemplo, o estado da doença por HIV, idade avançada e duração do tratamento anti-retroviral desempenham papéis importantes, possivelmente sinérgicos. As conseqüências de longo prazo ainda são desconhecidas.

O exame clínico deve incluir a avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a quantificação de lipídeos séricos e glicose sanguínea. Transtornos lipídicos devem receber tratamento clínico apropriado.

### **Gravidez e lactação**

Em ratas e coelhas prenhes não houve nenhum efeito sobre o desenvolvimento embrio-fetal. Algumas alterações menores, incluindo alongamento tímico e variações esqueléticas menores foram observadas, indicando um atraso no desenvolvimento. A concentração plasmática sistêmica (AUC) do amprenavir nestes animais foi significativamente menor em todas as doses, se comparada à concentração plasmática encontrada em pacientes em estudos clínicos.

O amprenavir poderá ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto, uma vez que estudos sobre os efeitos na reprodução animal não são sempre indicativos da resposta humana.

A segurança do uso de **Agenerase**<sup>®</sup> na gravidez não foi estabelecida. Foi demonstrada a ocorrência, em animais, de transferência placentária do amprenavir e/ou de seus metabólitos.

Substâncias relacionadas ao amprenavir foram encontradas no leite de ratas mas não se sabe se o amprenavir é excretado no leite humano. Um estudo de reprodução em ratas prenhes que receberam a medicação do momento da implantação uterina até a lactação, mostrou redução do peso corporal nos descendentes. A concentração sistêmica das progenitoras associada a este dado foi aproximadamente duas vezes a concentração em humanos após administração da dose recomendada. O desenvolvimento subsequente da prole, incluindo fertilidade e desempenho reprodutivo, não foi afetado pela administração materna de amprenavir. É, portanto, recomendado que mães que estejam sendo tratadas com **Agenerase**<sup>®</sup> não amamentem seus filhos. Recomenda-se também que os profissionais de saúde orientem, sempre que possível, as mães infectadas pelo HIV a não amamentarem seus filhos para evitar o risco de transmissão do HIV.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O amprenavir é metabolizado primariamente no fígado pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. Por isso, fármacos que também utilizem esta via metabólica ou modifiquem a atividade da CYP3A4, podem alterar a farmacocinética do amprenavir. Similarmente, o amprenavir pode também modificar a farmacocinética de outros fármacos que utilizem esta via metabólica.

O uso de terfenadina, cisaprida, pimozida ou astemizol é contra-indicado em pacientes sob tratamento com **Agenerase**<sup>®</sup>. A administração concomitante pode resultar em inibição competitiva do metabolismo desses produtos, levando a arritmias cardíacas graves com ameaça à vida. Embora não tenham sido realizados estudos específicos, a administração concomitante com potentes sedativos metabolizados pela CYP3A4 (por exemplo, triazolam, midazolam) deve ser evitada pelo potencial de provocar sedação

prolongada. A administração de **Agenerase**<sup>®</sup> também não deve ser concomitante à de derivados do ergot (ver *Contra-indicações*).

O amprenavir apresenta um baixo potencial para interações medicamentosas clinicamente significativas por deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas. São raras as interações de deslocamento de ligação com a glicoproteína alfa<sub>1</sub> ácida, a que ele se liga primariamente.

Foram realizados estudos de interação medicamentosa com uma variedade de fármacos cuja associação com **Agenerase**<sup>®</sup> pode ser freqüente e os resultados são mostrados na tabela a seguir.

Farmacocinética do amprenavir			Fármaco administrado concomitante	Farmacocinética do fármaco administrado concomitante		
C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
↔	↔	ND	zidovudina	↑ 40%	↑ 31%	ND
↔	↔	ND	lamivudina	↓ 16%	↓ 9%	ND
↔	↔	↔	abacavir	↔	↔	↔
↑ 18%	↑ 33%	↑ 25%	indinavir	↓ 22%	↓ 38%	↓ 27%
↓ 37%	↓ 32%	↓ 14%	saquinavir	↑ 21%	↓ 19%	↓ 48%
↓ 14%	↑ 9%	↑ 189%	nelfinavir	↑ 12%	↑ 15%	↑ 14%
↓ 16%	↑ 32%	ND	cetoconazol	↑ 19%	↑ 44%	ND
↓ 70%	↓ 82%	↓ 92%	rifampicina	↔	↔	↔
↓ 7%	↓ 15%	↓ 15%	rifabutina	↑ 127%	↑ 204%	↑ 349%
ND <sup>(1)</sup>	ND <sup>(1)</sup>	ND <sup>(1)</sup>	R-metadona (ativo)	↓ 25%	↓ 13%	↔
ND <sup>(1)</sup>	ND <sup>(1)</sup>	ND <sup>(1)</sup>	S-metadona (inativo)	↓ 48%	↓ 40%	↓ 23%
↔	↓ 22%	↓ 20%	etinilestradiol	↔	↔	↑ 32%
			noretindrona	↔	↑ 18%	↑ 45%
↑ 15%	↑ 18%	↑ 39%	claritromicina	↓ 10%	↔	↔

↑ = Aumento; ↓ = Decréscimo; ↔ = sem efeito; ND = Não disponível. (1) – ver Outras interações potenciais, metadona, abaixo.

Não são considerados necessários ajustes de doses quando zidovudina, lamivudina, abacavir, indinavir, saquinavir ou nelfinavir são utilizados em combinação com **Agenerase**<sup>®</sup>. Foi demonstrado nos estudos clínicos que, nos casos de alterações farmacocinéticas, como ocorre com a associação de indinavir, saquinavir e nelfinavir, a eficácia antiviral é mantida.

A rifampicina reduz a concentração plasmática de amprenavir em aproximadamente 80% e não pode ser usada concomitantemente com **Agenerase**<sup>®</sup> (Ver *Contra-indicação*).

A administração concomitante de amprenavir com rifabutina resulta em um aumento de 200% na AUC plasmática da rifabutina e em um aumento nos eventos adversos relacionados a este fármaco. É necessária a redução de pelo menos metade da dose recomendada de rifabutina, se for clinicamente necessária sua administração concomitante com **Agenerase**<sup>®</sup>.

Não é necessário ajuste de dosagem quando cetoconazol ou claritromicina são administrados com **Agenerase**<sup>®</sup>.

\* **ritonavir:** a administração concomitante de ritonavir com amprenavir resulta em um aumento significativo na  $C_{min}$  e AUC do amprenavir. Quando amprenavir cápsulas for associado a ritonavir, em adultos, deve-se usar doses reduzidas de ambos (ver Posologia e Modo de administração). Na prática clínica, têm sido administradas doses de 600 mg, duas vezes ao dia, de amprenavir e 100 mg, duas vezes ao dia, de ritonavir. A avaliação da segurança e eficácia desse esquema de dosagem está em estudo. O amprenavir solução oral e ritonavir solução oral não devem ser administrados concomitantemente (ver *Precauções e Advertências*).

\* **lopinavir/ritonavir:** em um estudo farmacocinético aberto, a AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  de lopinavir foram diminuídas em 38%, 28% e 52 % respectivamente quando **Agenerase**<sup>®</sup> (750 mg duas vezes ao dia) foi administrado em combinação com 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. No mesmo estudo, a AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  de amprenavir foram aumentadas em 72%, 12% e 483% respectivamente, quando 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia foram co-administrados com **Agenerase**<sup>®</sup> (750 mg duas vezes ao dia) comparado a valores após doses- padrão de **Agenerase**<sup>®</sup> (1.200 mg duas vezes ao dia).

Os valores de  $C_{min}$  plasmática para o amprenavir alcançados com a combinação de **Agenerase**<sup>®</sup> 600 mg (duas vezes ao dia) em combinação com 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia são aproximadamente 40-50 % menores do que quando **Agenerase**<sup>®</sup> (600 mg duas vezes ao dia) é administrado em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes ao dia).

Adicionando-se ritonavir ao esquema **Agenerase**<sup>®</sup> + lopinavir/ritonavir, deve-se aumentar os valores de  $C_{min}$  de lopinavir, mas não os valores de  $C_{min}$  de amprenavir.

Não é recomendada a co-administração de **Agenerase**<sup>®</sup> e lopinavir + ritonavir.

#### **Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos**

\* **efavirenz:** observou-se que o efavirenz reduz a  $C_{max}$ , AUC e  $C_{min}$  do amprenavir em aproximadamente 40% em adultos. Não existem evidências que permitam estabelecer uma dose para a co-administração de amprenavir, com ou sem outro inibidor da protease, e efavirenz.

\* **nevirapina:** considerando-se o efeito sobre outros inibidores da protease do HIV, a nevirapina pode diminuir a concentração sérica do amprenavir.

\* **delavirdina:** a delavirdina pode aumentar a concentração sérica do amprenavir.

Não se deve recomendar a co-administração de **Agenerase**<sup>®</sup> e delavirdina. Se esses medicamentos forem usados concomitantemente, recomenda-se cautela, pois a delavirdina pode ter a eficácia diminuída por causa da redução de suas concentrações plasmáticas para níveis potencialmente subterapêuticos.

#### **Outras interações potenciais**

Outras medicações listadas abaixo são exemplos de substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4 que podem apresentar interações potenciais, quando usados concomitantemente com **Agenerase**<sup>®</sup>. A significância clínica destas interações potenciais são desconhecidas e não foram estudadas. Os pacientes devem ser monitorados para toxicidades relacionadas a tais fármacos quando estes são usados em associação com **Agenerase**<sup>®</sup>.

\* **Antibióticos:** a dapsona e a eritromicina podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas pelo amprenavir. A eritromicina pode também aumentar as concentrações séricas do amprenavir.

\* **Antifúngicos:** o itraconazol pode ter suas concentrações plasmáticas aumentadas pelo amprenavir e pode aumentar a concentração sérica do mesmo.

\* **Benzodiazepínicos:** os fármacos alprazolam, clorazepato, diazepam e flurazepam podem ter suas concentrações séricas aumentadas pelo amprenavir, podendo aumentar suas atividades.

\* **Bloqueadores do canal de cálcio:** os fármacos diltiazem, nicardipina, nifedipina e nimodipina podem ter suas concentrações séricas aumentadas pelo amprenavir, podendo aumentar suas atividades.

\* **Agentes redutores do colesterol:** os fármacos atorvastatina, lovastatina, sinvastatina e, em menor extensão, pravastatina e fluvastatina, podem ter a concentração sérica aumentada pelo amprenavir, o que pode potencializar a atividade ou toxicidade (ver *Precauções e Advertências*).

\* **Agentes para disfunção erétil:** considerando-se os dados de outros inibidores da protease, deve-se ter cautela ao prescrever sildenafil para pacientes usando amprenavir. A administração concomitante de amprenavir com sildenafil pode aumentar substancialmente a concentração sérica do sildenafil, podendo resultar em eventos adversos associados a este.

\* **propionato de fluticasona (interação com ritonavir):** em estudos clínicos nos quais ritonavir cápsulas de 100 mg foram co-administrados, duas vezes ao dia, com 200 µg de propionato de fluticasona intranasal (uma vez ao dia) por sete dias em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto que os níveis intrínsecos de cortisol apresentaram um decréscimo de aproximadamente 86%. Riscos maiores de efeitos sistêmicos são esperados quando propionato de fluticasona é administrado por via inalatória oral.

Efeitos corticosteróides sistêmicos, incluindo síndrome de *Cushing* e supressão adrenal têm sido relatados em pacientes fazendo uso de ritonavir e propionato de fluticasona inalatório. Esta interação também é esperada com outros corticosteróides metabolizados via P450 3A (ver *Precauções e Advertências*)

Portanto, o uso concomitante de propionato de fluticasona e ritonavir deve ser evitado, a menos que o benefício potencial para o paciente justifique o risco de efeitos corticosteróides sistêmicos.

\* **metadona:** a administração concomitante de amprenavir e metadona resulta em uma diminuição de 30%, 27% e 25% na AUC do amprenavir sérico,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ , respectivamente, se comparado com o do grupo de controle histórico não pareado.

\* **Esteróides:** estrogênios, progestogênios e alguns glicocorticóides podem interagir com o amprenavir, mas não há informações suficientes para prever a natureza da interação. Métodos de contracepção alternativos são recomendados para mulheres com potencial de engravidar.

\* **Erva de São João:** a administração concomitante de *Hypericum perforatum* (erva de São João) pode reduzir os níveis plasmáticos de amprenavir (Ver *Precauções e Advertências*).

\* **Drogas indutoras de CYP3A4:** deve-se ter cautela ao administrar amprenavir concomitantemente com drogas, tais como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e dexametasona. A indução do metabolismo de amprenavir (CYP3A4) pode resultar na redução de sua concentração sérica.

\* **Outros Agentes:** outros agentes podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas pelo amprenavir, incluindo clozapina, cimetidina e loratadina. A cimetidina pode aumentar a concentração plasmática do amprenavir.

\* **Antiácidos:** (incluindo a didanosina, devido ao seu componente antiácido) a interação com antiácidos não foi especificamente estudada. Considerando-se os dados de outros inibidores da protease, é desaconselhável o uso concomitante de antiácidos com **Agenerase**<sup>®</sup>, devido à potencial interferência na absorção. Recomenda-se intervalo mínimo de 1 hora entre a administração dos dois fármacos.

### REAÇÕES ADVERSAS

Foram relatados eventos adversos durante o tratamento com **Agenerase**<sup>®</sup>, embora para muitos deles não esteja claro se estão relacionados ao **Agenerase**<sup>®</sup>, ao tratamento concomitante com vários outros fármacos usados no controle da doença HIV, ou à própria doença.

O **Agenerase**<sup>®</sup> foi geralmente bem tolerado. A maioria dos eventos adversos associados ao tratamento com **Agenerase**<sup>®</sup> foram leves ou moderados em intensidade, de início precoce, e raramente limitantes do tratamento. Em crianças, o perfil de segurança é similar ao observado em adultos.

As reações adversas foram listadas abaixo por classificação MeDRA de sistemas orgânicos e por frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito comum;  $\geq 1$  em 10

Comum:  $\geq 1$  em 100 e  $< 1$  em 10

Incomum:  $\geq 1$  em 1.000 e  $< 1$  em 100

Rara:  $\geq 1$  em 10.000 e  $< 1$  em 1.000

As categorias de frequência para os eventos abaixo foram baseadas em estudos clínicos e dados pós-comercialização.

A maioria dos eventos adversos abaixo provém de dois estudos clínicos (PROA3001, PROAB3006) envolvendo indivíduos não tratados previamente com inibidores de proteases recebendo **Agenerase**<sup>®</sup> 1.200 mg duas vezes ao dia.

Eventos (grau 2-4) relatados por pesquisadores de estudos clínicos como relacionados à medicação estão incluídos também como anormalidades laboratoriais grau 3-4 evidenciadas pelo tratamento. Note que as taxas basais nos grupos comparativos não foram consideradas.

### Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comuns: elevação dos triglicerídeos, redistribuição de gordura anormal (ver *Precauções e Advertências*).

Incomuns: hiperglicemia, hipercolesterolemia.

Elevação de triglicerídeos e hiperglicemia (grau 3-4) foram relatadas primariamente em pacientes com valores basais anormais.

Elevações no colesterol situaram-se no grau 3-4 de intensidade.

Em estudos clínicos envolvendo pacientes não previamente tratados foi incomum a distribuição anormal de gordura, após uma duração média de 36 semanas de exposição.

#### **Distúrbios do sistema nervoso**

Muito comum: dor de cabeça.

Comuns: parestesia oral/ perioral.

#### **Distúrbios gastrintestinais**

Muito comuns: diarreia, náusea, flatulência, vômito.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Comum: elevação das transaminases.

Elevação das transaminases (grau 3-4) foi relatada primariamente em pacientes com valores basais anormais.

#### **Desordens cutâneas e subcutâneas**

Muito comum: *rash*.

Raro: síndrome de *Stevens-Johnson*.

Casos de *rash* podem ocorrer geralmente durante a segunda semana de tratamento, melhorando espontaneamente em duas semanas, sem a interrupção do tratamento com **Agenerase**<sup>®</sup>. Entretanto, ocasionalmente, pode ocorrer *rash* grave. Apenas 3 % dos pacientes descontinuaram o tratamento com **Agenerase**<sup>®</sup> em decorrência de *rash*.

Foram notificados casos raros de angioedema em pacientes tratados com fosampenavir, que é a pré-droga do **Agenerase**<sup>®</sup>.

#### **Desordens gerais**

Muito comum: fadiga.

#### **POSOLOGIA**

O **Agenerase**<sup>®</sup> é administrado por via oral e pode ser ingerido com ou sem alimentos.

A terapia deve ser iniciada por médico com experiência no manejo da infecção por HIV.

**Agenerase**<sup>®</sup> está disponível nas formulações cápsulas e solução oral (indicada para crianças ou adultos incapazes de ingerir cápsulas). O amprenavir em solução oral é 14% menos biodisponível que em cápsulas. Portanto, **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas e solução oral não são intercambiáveis em uma relação miligrama por miligrama (Ver *Propriedades farmacocinéticas*).

Os pacientes devem descontinuar o uso de **Agenerase**<sup>®</sup> solução logo que forem capazes de ingerir as cápsulas.

***Adultos e adolescentes (com 13 anos ou mais de idade e peso corporal acima de 50 kg)***

A dose recomendada de **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas é de 1.200 mg, duas vezes ao dia, em combinação com outros agentes anti-retrovirais.

Se o **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas for administrado em associação ao ritonavir em adultos, recomenda-se reduzir a dose do amprenavir (600 mg, duas vezes ao dia) e do ritonavir (100 mg, duas vezes ao dia).

***Crianças (de 4 a 12 anos de idade) e pessoas com peso corporal menor que 50 kg***

A dose recomendada de **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas é 20 mg/kg, duas vezes ao dia, ou 15 mg/kg, três vezes ao dia, em combinação com outros agentes anti-retrovirais, não ultrapassando a dose máxima diária de 2.400 mg.

As interações farmacocinéticas entre o **Agenerase**<sup>®</sup> e doses baixas de ritonavir ou outro inibidor da protease ainda não foram estabelecidas em crianças. Dessa forma, deve-se evitar tal associação em crianças.

***Crianças menores de 4 anos de idade***

A segurança e a eficácia de **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas em crianças menores de 4 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

***Insuficiência Renal***

Nenhum ajuste da dose inicial é considerado necessário em pacientes com insuficiência renal (Ver *Propriedades farmacocinéticas*).

***Insuficiência Hepática***

A principal via de metabolização e excreção do amprenavir é a via hepática. **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas deverá ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática. A dose de **Agenerase**<sup>®</sup> cápsulas deverá ser reduzida para 450 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com insuficiência hepática moderada e para 300 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com insuficiência hepática grave (Ver *Propriedades farmacocinéticas*). Não foram estabelecidas recomendações de dosagem para crianças com insuficiência hepática.

***Pacientes Idosos***

A farmacocinética do amprenavir não foi estudada em pacientes acima de 65 anos de idade (ver *Propriedades farmacocinéticas*).

**SUPERDOSAGEM**

Há relatos limitados de superdosagem com **Agenerase**<sup>®</sup>. Em caso de superdosagem o paciente deverá ser monitorizado para avaliar evidências de toxicidade, e um tratamento de suporte padrão deverá ser providenciado, se necessário. Como o amprenavir liga-se altamente às proteínas, a diálise provavelmente não terá utilidade na redução dos níveis sanguíneos.

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO  
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

**ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**

Fabricado por: Cardinal Health France 404 – Beinheim - França.  
Embalagem primária por: Glaxo Operations UK Limited – Ware – Inglaterra.  
Importado, embalado e distribuído por:

**GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ  
CNPJ: 33.247.743/0001-10  
Indústria brasileira.

MS: 1.0107.0004

Farm. Resp.: Milton de Oliveira  
CRF-RJ n° 5522

**BL\_agene\_caps\_GDS12\_IPI03\_v3.doc**

Serviço de Atendimento ao  
Consumidor  
0800-701-2233  
Discagem Direta Gratuita