

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Agenerase 50 mg, kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 50 mg ta' amprenavir.

Sustanzi mhux attivi:
d-sorbitol (E420)

Għal lista shiha ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Forma rettangolari, opaki, b'lewn abjad mahmuġ jkangi għall-krema, stampati bl-ittri 'GX CC1'.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Agenerase, flimkien ma' mediċini oħrajn li huma antiretrovirali, jintuza fil-kura ta' adulti u tfal il-fuq minn erba' snin li huma infettati bl-HIV-1 u li jkunu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease. Il-kapsuli ta' Agenerase huma normalment mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, li jservi ta' *pharmacokinetic enhancer* għal amprenavir (ara 4.2 u 4.5). L-għażla ta' amprenavir tiddependi fuq it-testijiet tar-reżistenza ta' l-individwu għall-vajrus u fuq l-istorja tal-kura tal-pazjent (ara 5.1).

Il-kura b' Agenerase mogħti flimkien ma' ritonavir ma gietx ippruvata li hija ta' vantaġġ f'pazjenti li qatt ma jkunu ngħataw kura permezz ta' inibituri protease (ara 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tiġi mibdija minn tabib li għandu esperjenza fil-qasam tal-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV.

L-importanza li l-pazjenti kollha jobdu eżatt il-mod ta' kif jieħdu l-mediċina hekk kif ordnati mit-tabib trid tiġi enfasizzata.

Agenerase għandu jittiehed mill-halq u jistà jittiehed kemm ma' l-ikel kif ukoll waħdu.

Agenerase huwa disponibbli wkoll bħala soluzzjoni orali li tistà tintuza fi tfal jew adulti li m'humiex kapaċi jibilgħu kapsuli. Amprenavir huwa 14% inqas bijodisponibbli meta jittiehed bħala soluzzjoni orali milli bħala kapsuli. Għalhekk, il-kapsuli rotob ta' Agenerase u s-soluzzjoni orali ta' Agenerase ma jistgħux jiġu mibdula ma' xulxin fuq bażi ta' milligramma għal milligramma (ara 5.2).

Adulti u Adoloxxenti minn 12-il sena 'l fuq (piż tal-ġisem aktar minn 50 kg): id-doża rakkomandata ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 600 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir, li jingħata f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum, flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Jekk il-kapsuli ta' Agenerase ma jingħatawx flimkien ma' doża ta' ritonavir, għandha tingħata doża akbar ta' Agenerase (1200 mg darbtejn kuljum).

Tfal (minn 4 sa 12-il sena) u pazjenti li għandhom piż tal-ġisem inqas minn 50 kg: id-doża rakkomandata ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 20 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem darbtejn kuljum, flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra, minghajr ma tinqabeż id-doża totali ta' 2400 mg kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Il-proprietajiet farmakokinetiċi, l-effikaċja u r-riskju marbutin ma' l-użu ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jew inibituri protease oħra ma ġewx valutati fit-tfal. Għalhekk, taħlit ta' dawn il-mediċini fit-tfal m'għandux isir.

Tfal taht 1-4 snin: l-użu ta' Agenerase fi tfal taht 1-4 snin m'huwiex irrikmandat minhabba nuqqas ta' informazzjoni fuq is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani: il-proprietajiet farmakokinetiċi, l-effikaċja u s-sigurtà marbutin mal-użu ta' Agenerase ma ġewx studjati f'pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena (ara 5.2).

Indeboliment tal-Kliwi: m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti li għandhom hsara fil-kliwi (ara 5.2).

Indeboliment tal-Fwied: ir-rotta prinċipali tal-metaboliżmu ta' amprenavir hija permezz tal-fwied. Il-kapsuli ta' Agenerase għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied. L-effikaċja klinika u r-riskju marbutin ma' din il-mediċina m'humiex magħrufa f'dawn in-nies. Għal dawk li jbatu minn hsara fil-fwied jeżisti tagħrif farmakokinetiku dwar l-użu tal-kapsuli ta' Agenerase minghajr l-użu fl-istess hin ta' ritonavir. Dan it-tagħrif jirrikmanda li d-doża tal-kapsuli ta' Agenerase għandha titnaqqas għal 450 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti li jbatu minn indeboliment moderat fil-fwied. Id-doża f'dawk il-pazjenti adulti li jbatu minn indeboliment kbir fil-fwied hija ta' 300 mg darbtejn kuljum. M'hemmx doża rakkomandabbli għal tfal li jbatu minn indeboliment fil-fwied (ara 5.2).

L-użu ta' amprenavir flimkien ma' ritonavir f'pazjenti li jbatu minn hsara fil-fwied ma' sarx studju fuqu. M'hemmx doża rakkomandabbli għal din it-taħlita. L-użu ta' dawn iż-żewġ mediċini fl-istess hin, f'pazjenti li jbatu minn hsara fil-fwied hafifa jew moderata, għandu jsir b'attenzjoni filwaqt li huwa kontra-indikat f'dawk li għandhom hsara kbira fil-fwied (ara 4.3).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Agenerase m'għandux jiġi mogħti ma' mediċini li għandhom meded terapewtiċi doġoq u li huma substrati taċ-citokromju P450 3A4 (CYP3A4). It-tehid flimkien jista' jirriżulta f'inibizzjoni kompetitiva tal-metaboliżmu ta' dawn il-mediċini, li jista' jwassal għal possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi li huma serji jew li jpoġġu l-hajja tal-pazjent f'periklu, bħal aritmija kardijaka (eż. amiodarone, bepridil, quinidine, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone), dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul (eż. triazolam mill-halq u midazolam mill-halq (ara sezzjoni 4.5 għal kawtela ta' kif tuża midazolam fil-vina) jew vasospazmu periferali jew iskemija u iskemija ta' tessuti oħra tal-ġisem, inkluż iskemija ċerebrali jew mijokardjali (eż. derivati ta' *ergot*).

L-użu ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir huwa kontra-indikat f'dawk il-pazjenti li jbatu minn hsara kbira fil-fwied.

Il-kombinazzjoni ta' rifampicin ma' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.5).

Agenerase ma' ritonavir m'għandux jiġi amministrat flimkien ma' prodotti mediċinali b'*therapeutic windows* ristretti li huma dipendenti hafna fuq il-metaboliżmu ta' CYP2D6, eż. flecainide u propafenone (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi mediċinali ppreparati mill-hxejjex li fihom Fexfiexa tar-raba' (*Hypericum perforatum*) m'għandhomx jintużaw fl-istess waqt li qed jintuża amprenavir minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma u fl-effetti kliniċi ta' amprenavir (ara 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li Agenerase, jew kull xorta ta' terapija antiretrovirali li teżisti bħalissa, ma tistax tfejjaq l-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi jew kumplikazzjonijiet ohra marbuta mal-HIV.

Bħalissa, l-ebda terapija antiretrovirali ma giet ippruvata li tnaqqas ir-riskju tat-tixrid tal-HIV permezz ta' kuntatti sesswali jew permezz tad-demm. Kull prekawzjoni possibli għandha tibqà tittiehed.

Fuq it-tagħrif farmakodinamiku li jeżisti bħalissa, amprenavir għandu dejjem jintuża flimkien ma' ta' l-anqas żewġ mediċini antiretrovirali ohra. Meta dan jingħata wahdu malajr jitfaċċaw vajruses reżistenti (ara 5.1). Il-kapsuli ta' Agenerase huma normalment mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, flimkien ma' mediċini antiretrovirali ohra (ara 4.2).

Mard tal-Fwied: Is-sigurtà u l-effikaċja marbutin ma' l-użu ta' Agenerase f'pazjenti li jbatu minn mard serju fil-fwied m'humex magħrufa. L-użu ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir huwa kontra-indikat f'dawk il-pazjenti li jbatu minn hsara kbira fil-fwied (ara 4.3). Pazjenti li huma morda bl-epatite B jew C b'mod kroniku, u li jingħataw tahlita ta' mediċini antivirali, jinsabu f'riskju akbar li jsufu minn reazzjonijiet epatiċi avversi u li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' pazjenti li huma morda bl-epatite B jew C b'mod kroniku u li ser jingħataw tahlita ta' mediċini antivirali, wiehed għandu dejjem jikkonsulta l-informazzjoni li jsib ma dawn il-mediċini.

Pazjenti li jsufu minn anormalità jew taħsir tal-funzjonijiet tal-fwied, inkluż l-epatite attiva u kronika, jbatu minn rata aktar frekwenti ta' problemi tal-funzjonijiet tal-fwied meta jirċievu terapija li tinkludi tahlita ta' mediċini antiretrovirali u għalhekk għandhom jinżammu taħt osservazzjoni kif meħtieġ. Jekk ikun hemm sinjali li juru li s-sitwazzjoni tal-fwied qalbiet għall-aġġar, wiehed għandu jikkunsidra jwaqqafx it-terapija għal ftit taż-żmien jew anke għal dejjem.

Prodotti mediċinali – interazzjonijiet

Mhuwix rakkomandat l-użu ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir u fluticasone u glukokortikoidi ohra li jiġu mmetabolizzati minn CYP3A4 sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura mhuwix akbar mir-riskju ta' l-effetti tal-kortikosteroidi fid-demm, li jinkludi s-sindromu ta' Cushing u trażzin tal-glandola adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Il-mediċini lovastatin u simvastatin, li jinibixxu l'HMG-CoA reductase, jiddependu hafna fuq CYP3A4 biex jiġu metabolizzati; għalhekk l-użu tagħhom fl-istess waqt ma' Agenerase m'huwix rakkomandat minhabba riskju kbir ta' mijopatija, inkluż *rhabdomyolysis*. Għandha tingħata attenzjoni meta Agenerase jiġi wżat fl-istess hin ma' atorvastatin, li jiġi metabolizzat ukoll mis-CYP3A4, għalkemm fi kwantità iżgħar. F'każ bħal dan doża iżgħar ta' atorvastatin għandha tiġi kkunsidrata. Jekk ikun hemm bżonn l-użu ta' mediċina li tinibixxi l'HMG-CoA reductase, wiehed għandu juża pravastatin jew fluvastatin (ara 4.5).

F'dawk il-każi fejn qegħdin jintużaw mediċini li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet avversi li huma serji jew li jpoġġu l-hajja tal-pazjent f'periklu, bħal carbamezapine, phenobarbital, tricyclic antidepressants u warfarin (wiehed għandu josserva l-*International Normalised Ratio*), wiehed għandu jzomm il-konċentrazzjoni taħt osservazzjoni; dan għandu jwassal biex ikun hemm tnaqqis fir-riskju li jiżviluppaw problemi relatati mas-sigurtà meta jingħataw dawn il-mediċini fl-istess hin.

Mhuwix rakkomandat l-użu ta' Agenerase flimkien ma' halofantrine jew lidocaine (sistemiku) (ara sezzjoni 4.5).

Antikonvulżivi (carbamezapine, phenobarbital, phenytoin) għandhom jintużaw b'kawtela. Agenerase jista' jkun anqas effettiv minhabba konċentrazzjonijiet fil-plażma anqas f'pazjenti li qed jiehdu dawn il-prodotti mediċinali flimkien (ara sezzjoni 4.5)

Hija rrakkomandata osservazzjoni tal-konċentrazzjoni terapewtika għall-prodotti mediċinali li jrażnu l-immunità (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin) meta' jingħataw flimkien ma' Agenerase (ara sezzjoni 4.5).

Hi rrakkomandata l-kawtela meta Agenerase jintuża flimkien ma' inibituri ta' PDE5 (eż sildenafil u vardenafil) (ara sezzjoni 4.5)

Hi rrakkomandata l-kawtela meta Agenerase jintuża flimkien ma' delavirdine (ara sezzjoni 4.5).

Hu rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' rifabutin ta' almenu 50% meta jingħata flimkien ma' Agenerase. Meta ritonavir jingħata miegħu jista' jkun hemm bżonn aktar tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Minhabba r-riskju ta' interazzjonijiet metaboliċi meta jingħataw ma' amprenavir, l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali tista' tinbidel, iżda m'hemmx tagħrif biżżejjed biex wiehed jkun jista' jibassar x'tip ta' effetti dawn jistgħu jkunu. Għalhekk għandhom jinstabu mezzi oħra ta' kontraċezzjoni oħra li wiehed jista' joqgħod fuqhom f'dawk in-nisa li għad jista' jkollhom it-tfal (ara 4.5).

Meta jiġu mogħtija flimkien amprenavir u methadone jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' methadone fid-dem. Għalhekk meta dawn jiġu mogħtija flimkien, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għas-sindromu ta' astinenza mill *opiate*, speċjalment jekk tkun ingħatat doża baxxa ta' ritonavir. Bhalissa ma tistax tingħata informazzjoni dwar tibdil fid-doża ta' amprenavir meta dan jiġi mogħti fl-istess hin ma' methadone.

Il-kapsuli ta' Agenerase fihom il-vitamina E (36IU/50 mg kull kapsula) u għalhekk huwa rrakkomandat li m'għandiex tingħata aktar vitamina E.

Il-kapsoli ta' Agenerase fihom ukoll sorbitol (E420). Pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza ta' fructose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Minhabba r-riskju ta' tossiċità kawża tal-livell għoli ta' propylene glycol li hemm fis-soluzzjoni orali ta' Agenerase, din it-taħlita hija kontra-indikata fi tfal taħt l-4 snin u għandha tiġi użata b'attenzjoni f'ċerti gruppi ta' pazjenti. Wiehed għandu jikkonsulta mal-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor tas-soluzzjoni orali ta' Agenerase sabiex ikollu l-informazzjoni kollha meħtieġa.

Raxx/effetti fuq il-ġilda:

Hafna pazjenti li jsofru minn raxx hafif jew moderat jistgħu jibqgħu jiehdu Agenerase. Jistgħu jintużaw antiistaminiċi adattati (eż. cetirizine dihydrochloride) sabiex itaffu l-hakk u jhaffu l-fejtan mir-raxx. Agenerase għandu jiġi mwaqqaf għal dejjem jekk ir-raxx ikun akkompanjat minn sintomi fil-ġisem kollu, sintomi allergiċi jew involviment tal-mukoża (ara 4.8).

Iperglicemija

Każijiet godda ta' dijabete, iperglicemija jew taħrix ta' każi eżistenti ta' dijabete ġew irrapurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali, inkluż bil-inibituri protease. F'xi whud minn dawn, l-iperglicemija kienet severa u f'xi każi kienet assoċjata ma' *ketoacidosis*. Hafna mill-pazjenti kellhom kundizzjonijiet ta' mard mhux daqshekk ċari, fejn xi whud kellhom bżonn terapija b'mediċini li kienu magħrufa li jistgħu jikkawżaw id-dijabete jew l-iperglicemija. Għandu jsir test tal-livell taz-zokkor fid-dem qabel ma tinbeda kura b'Agenerase u f'intervalli perjoċi waqt il-kura.

Lipodistrofija

It-terapija kombinata antiretrovirali giet assoċjata ma' lipodistrofija (*lipodystrophy*) ta' dawk il-pazjenti infettati bl-HIV. Fil-preżent mhux magħruf x'jistgħu jkunu il-konsegwenzi fit-tul ta' dan il-

proċess. It-tagħrif dwar dan il-proċess għadu mhux komplut. Teżisti ipoteżi dwar rabta possibli bejn il-*visceral lipomatosis*, il-inibituri protease, il-*lipoatrophy* u inibituri nukleosajd rivers transkriptejż. Riskju oghla ta' *lipodystrophy* huwa assoċjat ma' fatturi individwali bħal età kbira, u ma' fatturi li għandhom x'jaqsmu mal-mediċina bħal ma huma terapija antiretrovirali li tkun ilha għaddejja għal żmien twil u problemi metaboliċi li jirriżultaw minn dan kollu. Waqt il-viżta l-pazjent għandu jiġi eżaminat għal sinjali fiżiċi li juru li hemm minn dan it-taqsim mod iehor tax-xaham tal-gisem.

Elevazzjonijiet fil-livelli tax-xaham

Kura b'amprenavir irriżultat f'żidiet fil-konċentrazzjoni ta' trigliċeridi u kolesterol. Għandhom isiru testijiet ta' trigliċeridi u kolesterol qabel ma tinbeda kura b'Agenerase u f'intervalli perjodiċi waqt il-kura, ara sezzjoni 4.8.

Il-mard fil-metaboliżmu tal-lipidi għandu jiġi kkontrollat skond il-bżonn.

Pazjenti li jbatu minn emofilja

F'pazjenti li jbatu mill-emofilja tip A u B, u li kienu jiehdu l-inibituri protease, ġew irrapportati każijiet fejn kien hemm zieda fil-fsada u li kienu jinkludu ematomi spontanji fil-gilda u *haemarthroses*. Xi whud minn dawn il-pazjenti ingħataw aktar factor VIII. F'aktar minn nofs il-każi li ġew irrapportati, l-użu tal-inibituri protease tkompla jew inkella reġa ġie mibdi. Ġie mahsub li jista jkun rabta kawżali, għalkemm il-mod ta' kif dan seta sehħ ma' setax jiġi spjegat. Huwa għalhekk li pazjenti li jbatu mill-emofilja għandhom jiġu avżati li jista jkun hemm possibiltà ta' zieda fil-fsada.

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immuni:

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), jista jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi asintomatiċi jew residwali li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji jew li sintomi jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit ġimghat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali lokali jew mifruxa, u pulmonite b'*Pneumocystis carinii*. Kull sintomi ta' nfammazzjoni għandhom ikunu evalwati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn.

Ostejonekrozi:

Għalkemm il-kawża tista' tkun minhabba hafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosterojdi, il-konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni qawwiya, indiċi oghla ta' piż tal-gisem), każijiet ta' ostejonekrozi nstabu li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'HIV avvanzat u/jew użu ta' terapija antiretrovirali kombinata (TARK) fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh jew eġġbusija fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Saru studji dwar interazzjonijiet ma' mediċini oħra fejn amprenavir kien l-uniku inibitur protease. Meta amprenavir u ritonavir jiġu mogħtija flimkien, il-profil ta' l-interazzjonijiet metaboliċi ta' ritonavir jippredomina minhabba l-fatt li ritonavir huwa inibitur aktar b'saħħtu ta' CYP3A4. Ritonavir jinibixxi wkoll CYP2D6 u jistimola CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 u glucuronosyl transferase. Qabel ma' wiehed jiddeċiedi li jibda juża flimkien Agenerase u ritonavir għandu jikkonsulta u jaqra tajjeb l-informazzjoni li wiehed isib ma' ritonavir.

Amprenavir u ritonavir jiġu l-biċċa l-kbira metabolizzati fil-fwied minn CYP3A4. Għalhekk daww il-mediċini li jgħaddu minn dan l-istess proċess jew li jhallu xi effett fuq l-attività ta' CYP3A4, jistgħu jikkawgunaw tibdil fil-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir. Bl-istess raġuni kemm amprenavir, kif ukoll ritonavir, jistgħu jhallu l-effett fuq il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' daww il-mediċini li bħalhom jgħaddu minn dan l-istess proċess.

Assoċjazzjonijiet kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

Is-sustanzi li jaġixxi fuqhom CYP3A4 b'*therapeutic index* zghir

Agenerase m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali b'margġinu terapewtiku dejjaq li fihom sustanzi attivi li jaġixxi fuqhom cytochrome P4503A4 (CYP3A4). Meta jingħataw flimkien dan jista' jwassal għal inibizzjoni kompetitiva tal-metabolizmu ta' dawn is-sustanzi attivi u b'hekk iżid il-livell tagħhom fil-plażma u jwassal għal reazzjonijiet avversi serji u / jew ta' periklu għas-saħħa bħal aritmija tal-qalb (eż amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, pimozone, quinidine, terfenadine) jew spażmu ta' l-arterji periferali jew iskemija (eż ergotamine, dihydroergotamine).

Is-sustanzi li jaġixxi fuqhom CYP2D6 b'*therapeutic index* zghir

Agenerase ma' ritonavir m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom sustanzi attivi li jiddependu hafna fuq il-metabolizmu ta' CYP2D6 u fejn zieda fil-konċentrazzjoni tal-plażma huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi serji jew/u ta' periklu għas-saħħa. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu fost oħrajn flecainide u propafenone.

Rifampicin

Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u intwera li jikkawża tnaqqis ta' 82% fl-AUC ta' amprenavir, li jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Waqt attentati biex jingħelbu it-tnaqqis fl-espożizzjoni billi tizdied id-doża ta' inibituri protease ma' ritonavir, kienet innutata frekwenza għolja ta' reazzjonijiet fil-fwied. Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

St John's wort (*Hypericum perforatum*)

Il-livell ta' amprenavir fis-serum jista' jitnaqqas meta fl-istess hin tingħata il-mediċina tal-hxejjex Fexfiexa tar-raba' (*Hypericum perforatum*). Dan jiġri minħabba li jkun hemm stimulazzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċini permezz ta' St John's wort. Mediċini tal-hxejjex li fihom St John's wort m'għandhomx jingħataw ma' Agenerase. Jekk xi pazjent ikun qiegħed jieh St John's wort, wiehed irid jiċċekja l-livell ta' amprenavir kif ukoll il-livell tal-vajrus, filwaqt li St John's Wort jitwaqqaf. Meta din tiġi mwaqqfa għandu mnejn joġhla l-livell ta' amprenavir. Jista' jkun hemm bżonn ta' bidla fid-doża ta' amprenavir. L-effett stimulant jista' jdum għal ta' l-inqas ġimagħtejn wara li St John's wort ikun twaqqaf.

- Kombinazzjonijiet oħra

L-informazzjoni siewja li jmiss hija dwar interazzjonijiet u saret magħrufa minn studji li saru f'nies adulti.

Mediċini Antiretrovirali

- ***Inibituri protease (PIs):***

Indinavir: L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' indinavir naqsu bi 38%, 27% u 22% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-importanza klinika ta' dawn il-bidliet mhix magħrufa. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 33%, 25% u 18% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta indinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Saquinavir: L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' saquinavir naqsu b'19% u 48% u żdiedu b'21% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-importanza klinika ta' dawn il-bidliet mhix magħrufa. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir naqsu bi 32%, 14% u 37% rispettivament. Ma' hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta saquinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Nelfinavir: L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' nelfinavir żdiedu bi 15%, 14% u 12% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. Is- C_{max} ta' amprenavir naqas b'14%, filwaqt li L-AUC u C_{min} żdiedu

b'9% u 189% rispettivament. M'hemmx b'zonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta nelfinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir (ara wkoll efavirenz aktar l'isfel).

Ritonavir: l-AUC u C_{min} ta' amprenavir żdiedu b'64% u 508% rispettivament filwaqt li $s-C_{max}$ naqas bi 30% meta ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) ġie mogħti flimkien ma' kapsuli ta' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) meta mqabbla ma' valuri milhuqa wara li ġiet mogħtija doża ta' 1200 mg ta' kapsuli ta' amprenavir darbtejn kuljum. Fi studji kliniċi li saru intużat doża ta' 600 mg amprenavir darbtejn kuljum flimkien ma' oħra ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum. Dawn l-istudji kkonfermaw li din it-tahlita ta' dawn iż-żewġ mediċini hija effettiva u ma tipperikolax saħħet il-pazjent.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): Fi studju li sar (studju farmakokinetiku tat-tip open-label u li sar f' nies li ma kienux qed isumu) l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' lopinavir naqsu bi 38%, 28% u 52% rispettivament meta amprenavir (750 mg darbtejn kuljum) ġie mogħti flimkien ma' Kaletra (400 mg lopinavir u 100 mg ritonavir darbtejn kuljum). Fl-istess studju, l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu b'72%, 12% u 483% rispettivament meta mqabbla ma' valuri milhuqa wara doża normali ta' amprenavir (1200 mg darbtejn kuljum).

Il-valuri ta' C_{min} fil-plażma għal amprenavir milhuqa permezz tat-tahlita ta' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir darbtejn kuljum) huma bejn wieħed u iehor 40-50% anqas minn meta amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) jiġi mogħti flimkien ma' 100 mg darbtejn kuljum ta' ritonavir. Jekk jingħata aktar ritonavir ma' tahlita ta' amprenavir u Kaletra, jkun hemm żieda fil-valuri tas- C_{min} ta' lopinavir iżda mhux f'dawk ta' amprenavir. M'hemmx doża rakkomandabbli li tista' tintuża meta jingħataw flimkien amprenavir u Kaletra iżda huwa għaqli li l-pazjent jinżamm taht osservazzjoni minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ta' din it-tahlita mhumieq magħrufa.

- **Analogi ta' l-Inibituri nuklejosajd rivers transkriptejż (NRTIs):**

Zidovudine: l-AUC u C_{max} ta' zidovudine żdiedu b'31% u 40% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. Ma' kienx hemm bidla fl-AUC u fis- C_{max} ta' amprenavir. Ma' hemmx b'zonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta zidovudine jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Lamivudine: Kemm fil-każ ta' lamivudine, kif ukoll fil-każ ta' amprenavir, l-AUC u C_{max} ma nbidlux meta ż-żewġ mediċini ġew mogħtija flimkien. Ma' hemmx b'zonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta lamivudine jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Abacavir: l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' abacavir ma nbidlux meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 29%, 27% u 47% rispettivament. Ma' hemmx b'zonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta abacavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Didanosine: Ma sar l-ebda studju dwar il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' Agenerase flimkien ma' didanosine. Iżda minhabba li didanosine għandu parti minnu li hija mediċina ta' kontra l-aċidu fl-istonku, għandu jithalla jgħaddi perjodu ta' siegħa bejn Agenerase u didanosine (ara Mediċini kontra l-aċidu fl-istonku aktar 'l isfel).

- **Inibituri non-nuklejosajd rivers transkriptejż (NNRTIs):**

Efavirenz: ġie muri li efavirenz inaqqas is- C_{max} , AUC u $C_{min,ss}$ ta' amprenavir b'madwar 40% f'pazjenti adulti. Meta amprenavir jingħata flimkien ma' ritonavir, l-effetti ta' efavirenz jiġu kkompensati mill-effett farmakokinetiku ta' ritonavir li jsaħħa dak ta' amprenavir. Għalhekk, jekk l-efavirenz jingħata flimkien ma' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) u ritonavir (100 mg darbtejn kuljum), m'hemmx b'zonn ta' ċaqliq fid-doża.

L-istess haġa tiġri meta efavirenz jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir u nelfinavir. Ma jkunx hemm b'zonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda mill-mediċini.

Tahlita ta' efavirenz flimkien ma' amprenavir u saquinavir m'hijiex rakkomandata, minhabba li ż-żewġ inibituri protease ma jilhaqx ikollhom hin biżżejjed biex jaghmlu l-effett tagħhom.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw fl-istess waqt amprenavir u inibitur protease flimkien ma' efavirenz fit-tfal. Tahlit ta' din l-ghamla għandu jiġi evitat f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied.

Nevirapine: L-effett li jhalli nevirapine fuq inibituri protease oħra flimkien ma' n-nuqqas ta' provi li hemm jisuggerixxu li nevirapine jista jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' amprenavir fis-serum.

Delavirdine: L-AUC, C_{max} u C_{min} ta' delavirdine naqsu b'61%, 47% u 88% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{max} u C_{min} ta' amprenavir żdiedu bi 130%, 40% u 125% rispettivament.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw fl-istess waqt amprenavir u delavirdine. Jekk dawn il-mediċini jintużaw flimkien, dan għandu jsir b'attenzjoni, minhabba li delavirdine jista jkun inqas effettiv kawża tal-fatt li l-konċentrazzjoni tiegħu fil-plażma tista tonqos jew ma tkunx għolja biżżejjed.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw fl-istess waqt amprenavir u doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' delavirdine. Jekk dawn il-mediċini jintużaw flimkien, dan għandu jsir b'attenzjoni. Fl-istess waqt għandu jkun hemm osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent, flimkien ma' osservazzjoni viroloġika, minhabba li huwa diffiċli tbassar l-effett tat-tahlita ta' amprenavir u ritonavir fuq delavirdine.

Antibijotiċi/antifungals

Rifabutin: meta amprenavir ingħata flimkien ma' rifabutin kien hemm żieda ta' 193% fl-AUC ta' rifabutin u żieda f'effetti mhux mixtieqa relatati ma' rifabutin. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' rifabutin fil-plażma x'aktarx li tiġri minhabba li amprenavir jinibixxi il-metabolizmu ta' rifabutin permezz ta' CYP3A4. Meta jkun hemm bżonn li jingħata rifabutin flimkien ma' Agenerase, id-doża irrikmandata ta' rifabutin għandha ta' l-anqas tiġi mnaqqsa bin-nofs, minkejja li m'hemmx studji kliniċi dwar dan. Meta flimkien ma' dawn jingħata wkoll ritonavir jista jkun hemm żieda akbar fil-konċentrazzjoni ta' rifabutin.

Clarithromycin: ma' kien hemm l-ebda bidla fl-AUC u C_{min} ta' clarithromycin, filwaqt li C_{max} naqas b'10% meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 18%, 39% u 15% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta clarithromycin jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir. Meta jingħata ritonavir jista jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni ta' clarithromycin.

Erythromycin: ma sar l-ebda studju farmakokinetiku ta' Agenerase flimkien ma' erythromycin iżda jista jagħti l-każ li l-konċentrazzjoni fil-plażma taż-żewġ mediċini tista toghla meta jingħataw flimkien.

Ketoconazole/Itraconazole: l-AUC u C_{max} ta' ketoconazole żdiedu b'44% u 19% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir waħdu. L-AUC u C_{max} ta' amprenavir żdied b'31% u naqas b'16% rispettivament. Il-konċentrazzjoni ta' itraconazole hija mistennija li tiżdied bl-istess mod ta' ketoconazole. M'hemmx bżonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ prodotti mediċinali meta jew ketoconazole jew itraconazole jiġu mogħtija flimkien ma' amprenavir. L-ghoti flimkien ta' fosamprenavir 700mg ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum u ketoconazole 200mg darba kuljum żied il-konċentrazzjoni ta' ketoconazole fil-plażma C_{max} b'25% u żied il-valuri ta' AUC (0- τ) għal valuri ta' 2.69 'il darba aktar minn dawk osservati meta ittiehed ketoconazole 200mg darba kuljum minghajr ma' ingħata flimkien ma' fosamprenavir ma' ritonavir. Ma nbidlux C_{max} , AUC u C_{min} ta' amprenavir. Meta jintuża ma' Agenerase flimkien ma' ritonavir, m'humieq rakkomandati dozi għoljin (>200mg/kuljum) ta' ketoconazole u itraconazole.

Prodotti medicinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott

Prodotti medicinali ohra, msemija hawn taht u li jinkludu substrati, inibituri jew stimulant ta' CYP3A4, jistghu jwasslu ghal interazzjonijiet meta jinghataw ma' Agenerase. L-importanza klinika ta' dawn ir-reazzjonijiet li jistghu jsehu mhix maghrufa u ma sarux studji fuqha. Kull pazjent ghandu ghalhekk jigi mpoġġi taht osservazzjoni ghal kull effett tossiku marbut ma' dawn il-prodotti u li jista' jinqala meta dawn jinghataw ma' Agenerase.

Medicini kontra l-acidu fl-istonku: fuq taghrif miġbur dwar inibituri protease ohra, huwa rakkomandabbli li wiehed m'ghandux jiehu medicini kontra l-acidu fl-istonku fl-istess hin ma' Agenerase, minhabba li jista' jkun hemm problemi biex dan jigi assorbit. Huwa tajjeb li jithalla perjodu ta' l-anqas siegħa minn bejn x'hin wiehed jiehu dawn il-medicini u Agenerase.

Sustanzi attivi kontra l-konvulzjonijiet: l-ghoti flimkien ta' sustanzi attivi kontra l-konvulzjonijiet maghrufa bhala *inductors* ta' l-enżimi (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) ma' amprenavir jistghu iwasslu ghal tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plazma ta' amprenavir. Dawn il-kombinazzjonijiet għandhom jintużaw b'kawtela u hija rakkomandata osservazzjoni tal-koncentrazzjoni terapewtika. (ara sezzjoni 4.4)

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju: l-użu ta' amprenavir jista' jwassal ghal zieda fil-koncentrazzjoni fis-serum ta' *imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju* bhal amlodipine, diltiazem, felopidine, isradipine, nicardipine, nifedipine nimodipine, nisolpidine u verapamil li possibilment jirrizulta f'attività u effetti tossiċi aktar qawwija minn naħa ta' dawn il-prodotti medicinali.

Erectile Dysfunction Agents: fuq taghrif miġbur dwar inibituri protease ohra, huwa għaqli li wiehed jippreskrivi b'attenzjoni inibituri ta' PDE5 (eż sildenafil u vardenafil) f'pazjenti li qed jirċievu Agenerase. Meta Agenerase jinghataw flimkien, jista' jkun hemm zieda konsiderevoli fil-koncentrazzjoni fil-plazma ta' inibitur ta' PDE5 u effetti mhux mixtieqa bhal pressjoni baxxa, bdil fil-vista u prijapiżmu.

Fluticasone propionate (effett ma' ritonavir): fi studju kliniku fejn kapsuli ta' ritonavir 100mg darbtejn kuljum inghataw ma' fluticasone propionate 50µg erba' darbtejn kuljum fl-imnieher għal 7 ijiem f'suġġetti b'saħħithom, il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plazma żiedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinsiċi ta' cortisol naqqsu bejn wiehed u iehor bi 86% (90% confidence interval 82-89%). Wiehed jistenna effetti akbar meta l-fluticasone propionate jingibed għol-pulmun. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi bħas-sindromu ta' Cushing u trażzin tal-glandola adrenali ġew irrapurtati f'pazjenti li kienu fuq ritonavir u fluticasone propionate li ingibed għol-pulmun jew ittieded mill-imnieher; dan jista' jigi wkoll b'kortikosteroidi ohra li jigu mmetabolizzati mir-rotta P450 3A eż. budesonide. Għal din ir-raġuni, m'huwiex rakkomandat li Telzir ma' ritonavir jinghataw ma' dawn il-glukokortikoidi sakemm il-benefiċċi ta' dan it-trattament jkun akbar mir-riskju ta' l-effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandha tigi kkunsidrata tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidje waqt li tinghataw prekawzjoni mill-vicin għal xi effetti lokali jew sistemici, jew li taqleb għal glukokortikoidje iehor li mhux substrat ta' CYP3A4 (eż. beclomethasone). Fil-każ li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, hemm mnejn ikun hemm bzonn tnaqqis fid-doża bil-mod fuq perjodu itwal ta' żmien. L-effetti ta' dozi għolja ta' fluticasone fid-demmi fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plazma għandhom m'humex maghrufa.

Medicini li jinibixxu HMG-CoA reductase: daww il-medicini li jinibixxu HMG-CoA reductase u li l-parti kbira tagħhom tigi metabolizzata permezz ta' CYP3A4, bhal lovastatin u simvastatin, huma mistennija li jkollhom zieda sostanzjali fil-koncentrazzjoni tagħhom fil-plazma meta jinghataw flimkien ma' Agenerase. Minhabba li zieda fil-koncentrazzjoni fil-plazma ta' dawn il-medicini tista' twassal għal mijopatija, inkluz rhabdomyolysis, huwa rakkomandat li dawn il-medicini ma' jintużawx flimkien ma' Agenerase. Atorvastatin jiddependi inqas fuq CYP3A4 sabiex ikun metabolizzat. Meta jinghataw flimkien ma' Agenerase għandha tintuża l-aktar doża baxxa possibbli. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix fuq CYP3A4 u għalhekk wiehed ma jistennix li jkun hemm problemi meta jintużaw ma' inibituri protease. B'hekk meta jkun hemm bzonn ta' terapija permezz ta'

dawn il-mediċini li jinibixxu HMG-CoA reductase, wiehed għandu juża jew pravastatin jew fluvastatin.

Immunosuppressanti: monitoraġġ ta' spiss ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi ta' livelli ta' immunosuppressanti hu rakkomandat sakemm il-livelli jstabbilizzaw ruħhom għaliex konċentrazzjonijiet ta' cyclosporin, rapamycin u tacrolimus fil-plażma jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' ampenavir (ara sezzjoni 4.4).

Midazolam: Midazolam jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv minn CYP3A4. L-użu flimkien ma' Agenerase bi jew mingħajr ritonavir jista' jwassal għal żieda kbira fil-livell ta' dan il-benzodiazipine. Ma sar l-ebda studju dwar interazzjoni ta' mediċina għal għoti flimkien ta' Agenerase ma' benzodiazipines. Skond informazzjoni minn inibituri ohra ta' CYP3A4, konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu hafna aktar oghla meta midazolam jingħata mill-halq. Għal dan il-ghan Agenerase m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam meta dan jingħata mill-halq (ara sezzjoni 4.3), u għandu jkun hemm kawtela meta Agenerase u midazolam mill-vina jingħataw flimkien. Informazzjoni mill-użu flimkien ta' midazolam mill-vina u inibituri ohra ta' *protease* juru possibbiltà ta' żieda ta' 3-4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma. Jekk Agenerase bi jew mingħajr ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam fil-vina, dan għandu jsir taht kura intensiva jew x'imkien ieħor simili li jiżgura li jkun hemm osservazzjoni klinika mill-viċin u mmanigġar mediku kif għandu jkun f'każ ta' dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment tingħata aktar minn doża waħda.

Methadone u derivati opiate: meta gie mogħti methadone flimkien ma' amprenavir kien hemm nuqqas fis- C_{max} u AUC ta' l-*active methadone enantiomer* (R-enantiomer) ta' 25% u 13% rispettivament, filwaqt li C_{max} , AUC u C_{min} ta' l-*inactive methadone enantiomer* (S-enantiomer) naqsu b'48%, b'40% u bi 23% rispettivament. Meta methadone jingħata flimkien ma' amprenavir, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għas-sindromu ta' astinenza mill *opiate*, speċjalment jekk tkun ingħatat doża baxxa ta' ritonavir.

F'paragun ma' grupp ta' kontroll storiku mhux imqabbel, kien hemm tnaqqis ta' 30%, 27% u 25% fl-AUC, C_{max} u C_{min} ta' amprenavir fis-serum, meta dan gie mogħti flimkien ma' methadone. Bhalissa ma tistax tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar tibdil fid-doża ta' amprenavir, meta dan jiġi mogħti flimkien ma' methadone, minhabba l-fatt li gruppi ta' kontrolli storiċi mhux mqabbli m'humiex ta' min joqgħod fuqhom.

Anti-koagulant orali: monitoraġġ rinfurzat tal-Proporzjon Internazzjonali Normalizzat hu rakkomandat f'każi ta' l-ghoti ta' Agenerase ma' warfarin jew xi anti-koagulant ohra, minhabba l-possibiltà ta' xi tnaqqis jew żieda ta' l-effett anti-trombotiku tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Steroidi: oestrogens u progestogens jistgħu ma jkunux jaqblu ma' amprenavir. Izda it-tagħrif miġbur s'issa m'hux bizzejjed biex wiehed jiddetermina kif dan jista' jsehh. Meta 0.035 mg ethinyl estradiol u 1.0 mg norethindrone gew mogħtija ma' amprenavir, kien hemm nuqqas fl-AUC u C_{min} ta' amprenavir ta' 22% u 20% rispettivament, filwaqt li C_{max} baqà l-istess. C_{min} ta' ethinyl estradiol żdied b'32%, filwaqt li l-AUC u C_{min} ta' norethindrone żdiedu b'18% u 45% rispettivament. Wiehed għandu juża forom ohra ta' kontraċezzjoni f'nisa li għad jistax jkollhom it-tfal. Meta jingħata wkoll ritonavir, l-effett li jista' jkollu fuq il-konċentrazzjoni ta' dawn il-kontraċettivi ma jistax jiġi mbassar u għalhekk huwa għaqli li tintuża forma ohra ta' kontraċezzjoni.

Antidepressanti triċikliċi: monitoraġġ tajjeb ta' l-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi ta' antidepressanti triċikliċi hu rakkomandat meta dawn (per eżempju desipramine u nortriptyline) jingħataw flimkien ma' Agenerase (ara sezzjoni 4.4).

Paroxetine: il-konċentrazzjonijiet ta' paroxetine fil-plażma jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti meta jingħata ma' amprenavir u ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni jibqa mhux magħruf. Il-parametri ta' farmakokinetika ma nbiddlux b'paroxetine fuq bażi ta' tqabbil mal-passat. Għalhekk jekk paroxetine jingħata flimkien ma' Agenerase u ritonavir, il-metodu rakkomandat huwa ta' titrazzjoni tad-doża ta' paroxetine fuq bażi ta' assessjar kliniku tar-rispons anti-dipressiv. Barra minn

hekk, pazjenti fuq doża stabbli ta' paroxetine li jibdw kura b' Agenerase u ritonavir għandhom ikunu issorveljati għal rispons anti-dipressiv.

Sustanzi ohra: amprenavir jista jgħolli l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' sustanzi ohra. Dawn is-sustanzi jinkludu: clozapine, carbamazepine, cimetidine, dapsone, itraconazole u loratadine.

Xi sustanzi (eż lidocaine (mill-vina) u halofantrine) meta jingħataw ma' Agenerase jista' jikkawżaw reazzjonijiet avversi serji. L-użu flimkien m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Tqala u Treddigh

Tqala: ma hemmx informazzjoni biżżejjed fuq l-użu ta' amprenavir f'nisa tqal. Studji f'animali urew tossicità riproduttiva. (ara sezzjoni 5.3). M'huwiex magħruf ir-riskju potenzjali fil-bniedem.

Din il-medicina għandha tintuża biss fit-tqala wara li jiġu meqjusa bir-reqqa l-vantaġġi u r-riskji li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh: sustanzi relatati ma' amprenavir ġew misjuba fil-halib tal-ġrieden, iżda mhux magħruf jekk amprenavir johroġ fil-halib tal-omm. Studju dwar ir-riproduzzjoni fi ġrieden tqal, li ġew mogħtija amprenavir mill-waqt ta' xhin il-bajda fertilizzata wehlet mal-hajt tal-guf sa żmien it-treddigh, wera li kien hemm tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-frieh. Id-doża fid-demmi tal-ommijiet ġrieden f'dan l-istudju kienet ekwivalenti għal dik li tintlaħaq fil-bniedem wara li tingħata doża normali. L-iżvilupp tal-frieh, inkluż il-fertilità u l-hila riproduttiva, ma ġiex affetwat mill-użu ta' amprenavir fl-omm.

Għalhekk huwa rakkomandat li daww l-ommijiet li qegħdin jiehdu Agenerase ma jreddghux lit-trabi tagħhom. Aktar minn hekk ommijiet infettati bl-HIV m'għandhomx iredghu lit-trabi tagħhom sabiex ma jinxteridx il-vajrus tal-HIV.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issaq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issaq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Saru studji kliniċi dwar is-sigurtà ta' Agenerase, flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra, fl-adulti u fit-tfal li għandhom ta' l-inqas 4 snin. Effetti mhux mixtieqa li dehru ġejjin mill-użu ta' Agenerase kienu sintomi gastro-intestinali, raxx u parasteżija madwar jew ġewwa l-halq. Hafna mill-effetti mhux mixtieqa assoċjati ma' l-użu ta' Agenerase kienu hfief jew moderati u żviluppaw kmieni waqt l-użu, għalkemm rari kienu ta' tfixkil għat-terapija. Il-kawża ta' hafna minn dawn l-effetti ma kienitx ċara jekk kienux ġejjin minhabba Agenerase jew minhabba terapija ohra li kienet qed tingħata fl-istess hin għall-kontroll tal-HIV jew inkella minhabba l-marda nnifisha.

Il-profil tas-sigurtà fit-tfal jixbah lil dik fil-kbar.

Dawn l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzlin fil-lista t'hawn taht skond il-MedDRA body system organ class u skond kemm kienu frekwenti. Il-kategoriji ta' kemm huma frekwenti dawn l-effetti huma kif ġej:

Komuni hafna	$\geq 1/10$
Komuni	$\geq 1/100, < 1/10$
Mhux komuni	$\geq 1/1000, < 1/100$
Rari	$\geq 1/10000, < 1/1000$

Dawn il-kategoriji huma msejsa fuq informazzjoni li ngabret waqt studji kliniċi u minn informazzjoni miġbura wara li l-prodott ġie mpogġi fuq is-suq.

Hafna mill-informazzjoni dwar l-effetti mhux mixtieqa li jissemmev hawn taht ingabret waqt żewġ studji kliniċi (PROAB3001, PROAB3006) li fihom hađu sehem pazjenti li qatt ma kienu ngħataw kura

permezz tal-inibituri protease u li kienu qegħdin jirċievu 1200 mg Agenerase darbtejn kuljum. Din l-informazzjoni tinkludi dawk l-effetti (grad 2-4), li skond l-investigaturi ta' dawn l-istudji, huma ta' min jattribwihom għall-medicina li kienet qed tiġi studjata u li haġġu f'aktar minn 1% tal-pazjenti. Hemm inkluż wkoll dawk l-effetti klassifikati bħala *grade 3-4* fl-anormalitajiet tal-laboratorju li tfaċċaw waqt it-trattament. Wiehed għandu jzomm f'moħħu li r-rati ta' l-isfond ta' gruppi li ntużaw bħala paragun ma ġewx meqjusa.

Distrubi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna: livelli għoljin ta' kolesterol fid-demmm

Komuni: livelli għoljin ta' trigliceridi, livelli għoljin ta' amylase, lipodistrofija, anoressija

Mhux komuni: iperglicemija

Il-livelli għolja ta' trigliceridi u *amylase* u l-iperglicemija (grade 3-4) kienu l-aktar komuni f'pazjenti li kellhom livelli mhux normali fil-linja bazika.

Żidiet fil-kolesterol kienu ta' intensità ta' grad 3-4.

L-użu fl-istess hin ta' aktar minn medicina wahda antiretrovirali ġie assoċjat ma' lipodistrofija (lipodystrophy) f'pazjenti li huma nfettati bl-HIV. Dan it-taqsim jinkludi telf ta' xaham mill-periferija u ta' xaham ta' taht il-ġilda, zieda ta' xaham intra-addominali u fil-vixxi, ipertrofija tas-sider u zieda ta' xaham dorso-ċervikali (*buffalo hump*).

Is-sintomi tal-lipodistrofija ma kienux daqshekk komuni fl-istudju PROAB3001 li fih kien qed jingħataw amprenavir. Kien hemm każ wiehed biss (*buffalo hump*) irraportat f'113-il pazjent li qatt ma kienu ngħataw kura permezz ta' medicini antiretrovirali u li kienu qed jingħataw amprenavir flimkien ma' lamivudine/zidovudine għal medja ta' madwar 36 ġimgha. Fl-istudju PROAB3006 kien hemm sebà każi (3%), minn total ta' 245 pazjent li kienu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease u li kienu qed jirċievu amprenavir, u 27 (11%) minn 241 pazjent li kienu qed jirċievu indinavir flimkien ma' diversi medicini ohra tat-tip NRTIs għal medja ta' 56 ġimgha ($p < 0.001$).

L-użu fl-istess hin ta' aktar minn medicina wahda antiretrovirali ġie assoċjat ma' anormalitajiet fil-metaboliżmu bħal ma huma livelli għoljin ta' trigliceridi u kolesterol, rezistenza għall-insulina, iperglicemija u iperlaktemja (ara 4.4).

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Tibdil tal-burdata, mard dipressiv

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni hafna: Uġiġħ ta' ras

Komuni: parasteżija madwar jew ġewwa l-halq, roġħda, problemi ta' l-irqad

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: Dijarea, dardir, uġiġħ ta' gass fl-istonku, rimettar

Komuni: Uġiġħ jew skumdità addominali, sintomi ta' diġestjoni hazina, ippurgar mahlul

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: livelli għoljin ta' transaminases

Mhux komuni: livelli għoljin ta' bilirubina fid-demmm

Livelli għoljin ta' transeminejżis u livelli għoljin ta' bilirubina fid-demm (grad 3-4) kienu rrapportati l-aktar f'pazjenti li kellhom livelli mhux normali fil-linja bażika. Kwazi il-pazjenti kollha li kellhom it-testijiet tal-fwied mhux normali kienu nfettati wkoll bil-vajrus ta' l-epatite B jew C.

Disturbi fil-ġilda u t-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni ħafna:	Raxx
Mhux komuni	Angjoedema
Rari:	Is-sindromu ta' Stevens Johnson

Il-każijiet ta' raxx kienu minn ħfief għal moderati u kienu jinkludu eritema jew raxx makulari bl-infafet. Xi whud kienu jinkludu wkoll ħakk. Dawn il-każijiet tfaċċaw fit-tieni ġimgħa tat-terapija izda spiċċaw waħidhom fi żmien ġimagħtejn mingħajr ma kien hemm bżonn li jitwaqqaf amprenavir. Il-każijiet ta' raxx kienu aktar frekwenti f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu l-amprenavir flimkien ma' l-efavirenz. F'xi pazjenti li kienu jirċievu amprenavir, tfaċċaw effetti mhux mixtieqa tal-ġilda li kienu serji, jew li kienu ta' periklu għal ħajjithom.

Disturbi muskolu-skelettriċi u tal-*connective tissue*

Waqf l-użu ta' inibituri protease, speċjalment fejn kienu qed jingħataw ukoll analogi tan-nukleosajd, kien hemm żieda fis-CPK, uġiġh fil-muskoli, *myositis* u *rhabdomyolysis*, għalkemm din ta' l-aħħar kienet rari.

Każijiet ta' nekrozi fl-għadam ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIV avanzat u/jew esponiment għal terapija antiretrovirali kombinata (CART) fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijiex magħrufa. (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna:	Għeja kbira
---------------	-------------

F'pazjenti nfettati b'HIV b'defiċjenza serja ta' l-immunità fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali (CART), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għal infezzjonijiet mingħajr sintomi jew opportunistiċi residwi (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li kienu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease u li kienu qed jirċievu kapsuli ta' Agenerase 600 mg darbtejn kuljum, flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, 100 mg darbtejn kuljum, it-tip u l-frekwenza ta' l-effetti mhux mixtieqa (grade 2-4) u ta' Grade 3/4 anormalitajiet tal-laboratorju kienu jixxiebhū ma' dawk li tfaċċaw b'Agenerase waħdu, minbarra iż-żieda fil-livell tat-trigliceridi u tas-CPK li kienu ferm komuni fil-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Agenerase u doża baxxa ta' ritonavir.

4.9 Doża eċċessiva

It-tagħrif miġbur fuq l-effett ta' doża eċċessiva ta' Agenerase huwa limitat. F'każ bħal dan il-pazjent għandu jiġi osservat għal effetti tossiċi (ara 4.8) u għandha tingħata kull għajnuna jew trattament meħtieġ. Minhabba li amprenavir huwa l-parti kbira minnu mwahhal mal-proteini tad-demm, l-użu tad-dijalisi sabiex jitbaxxa l-livell ta' amprenavir fid-demm f'it għandu użu.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur protease; Kodiċi ATC: JO5A E05

Mekkaniżmu ta' Azzjoni

Amprenavir huwa inibitur kompetitiv ta' -HIV protease. Amprenavir jintrabat mas-sit attiv tal-protease ta' HIV-1 u b'hekk ma jhallix l-ipproċessar tal-prekursuri virali tal-*polyprotein gag* u *gag-pol*, li tirriżulta fil-formazzjoni ta' partiċelli mhux infettivi immaturi tal-vajrus. L-attività antivirali *in vitro* osservata b'fosamprenavir hija minhabba l-preżenza ta' traċċi ta' amprenavir.

Attività antivirali *in vitro*

L-attività antivirali *in vitro* ta' amprenavir giet valutata ma' l-HIV-1 IIIB f'razzez ta' ċelluli limfoblastiċi infettati b'mod akut u b'mod kroniku (MT-4, CEM-CCRF,H9) u f'limfoċiti periferali tad-demmi. Il-50% konċentrazzjoni inibitorja (IC_{50}) ta' amprenavir infirxet minn 0.012 sa 0.08 μM f'ċelluli infettati b'mod akut u kienet 0.41 μM f'ċelluli infettati b'mod kroniku (1 $\mu M = 0.50 \mu g/ml$). Ir-relazzjoni bejn l-attività *in vitro* anti-HIV-1 ta' amprenavir u l-impediment tar-replikazzjoni ta' HIV-1 fil-bniedem għada ma gietx definita.

Reżistenza

In vitro

Izolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal amprenavir ġew magħżula f'esperimenti serial passage *in vitro*. Suxxettibilità mnaqqsa għal amprenavir giet assoċjata ma' virus li kien żviluppa mutazzjonijiet ta' I50V jew I84V jew V32I+I47V jew I54M.

In vivo

a) Pazjenti li m'għandhomx esperjenza ART jew PI,

(Nota: Aġenrase mhuwiex approvat f'pazjenti mingħajr esperjenza ART jew PI

Ġew assessjati diversi sistemi ta' kura differenti fil-programmi ta' żvilupp amprenavir/fosamprenavir kemm meta jingħata ma' ritonavir u kemm meta le. Analizi ta' kampjuni ta' fallimenti viroloġiċi f'dawn is-sistemi ta' kura iddefinixxew erba' passagġi ta' reżistenza prinċipali: V32I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Mutazzjonijiet oħra osservati li jistgħu jwasslu għal reżistenza kienu : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, u I93L.

Meta pazjenti mingħajr esperjenza ta' ART ingħataw kura b'dożi approvati bħalissa ta' fosamprenavir/ritonavir, bħal sistemi oħra ta' kura PI imsahhin b'ritonavir, il-mutazzjonijiet deskritti kienu osservati rarament. Sittax mill-434 pazjent mingħajr esperjenza ART li ngħataw fosamprenavir 700mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum f'ESS100732 esperjenzaw falliment viroloġiku sa Ġimgha 48 b'14-il izolat ġenotipat. Tlieta mill-14-il izolat kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza ta' protease. Kienet osservata mutazzjoni ta' reżistenza wahda f'kull wahda mit-tliet izolati rispettivament: K20K/R, I54I/L and I93I/L.

Analizi ġenotipika ta' izolati minn 13 minn 14-il pazjent pedjatriku li wrew falliment viroloġiku fost il-59 pazjent mingħajr esperjenza PI li hađu sehem, urew mudell ta' reżistenza simili ta' daww osservati fl-adulti.

b) Pazjenti b'esperjenza-PI

Amprenavir

Fl-istudji ta' pazjenti b'esperjenza-PI, PRO30017 (amprenavir 600mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum f'sub-studju A u B bi 80 u 37 pazjent rispettivament), haġġu dawn il-mutazzjonijiet f'pazjenti b'falliment viroloġiku : 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 u I93L/M.

Fosamprenavir

Fl-istudji ta' pazjenti b'esperjenza PI, APV30003 u l-estensjoni tiegħu APV30005 (fosamprenavir 700mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum: n=107; fosamprenavir 1400mg/ritonavir 200mg darba kuljum: (n=105), harġu dawn il-mutazzjonijiet f'pazjenti b'esperjenza ta' falliment viroloġiku matul 96 ġimgħa: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V u L90M.

Fl-istudji pedjatriċi APV20003 u APV29005, 67 pazjent b'esperjenza PI ingħataw fosamprenavir/ritonavir u minn 22 iżolat ta' falliment viroloġiku ġenotipat, disġha pazjenti nstabu li kellhom mutazzjonijiet ta' protease minhabba t-trattament. Il-profilu ta' mutazzjonijiet kienu simili għal dawk deskritti għal adulti b'esperjenza PI trattati b'fosamprenavir / ritonavir.

Analizi bbażata fuq testijiet ta' rezistenza ġenotipika

Jistgħu jintużaw sistemi ta' interpretazzjonijiet ġenotipici biex tagħmel stimi ta' l-attività ta' amprenavir/ritonavir jew fosamprenavir/ritonavir f'suġġetti b'iżolati rezistenti għal PI. L-algoritmu kurrenti (Lulju 2006) ANRS AC-11 għal fosamprenavir/ritonavir jiddefinixxi rezistenza bħala l-preżenza tal-mutazzjonijiet V32I+I47A/V, jew I50V, jew almenu erba' mutazzjonijiet minn: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V u L90M u hija assoċjata ma' zieda fir-reżistenza fenotipika għal fosamprenavir ma' ritonavir kif ukoll bħala ċans anqas ta' rispons viroloġiku (rezistenza). Konklużjonijiet dwar ir-rilevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jew ta' disinni ta' mutazzjonijiet jistgħu jiġdiedu b'aktar data, u hu rrakkomandat li dejjem tikkonsulta sistemi ta' interpretazzjoni kurrenti biex tanalizzaw riżultati fuq testijiet ta' rezistenza.

Analizi bbażata fuq testijiet ta' rezistenza fenotipika

Sistemi ta' interpretazzjoni fenotipika validata klinikament tista' tintuża flimkien ma' data ġenotipika biex tagħmel stima ta' l-attività ta' amprenavir / ritonavir jew fosamprenavir / ritonavir f'pazjenti b'iżolati rezistenti għal PI. Kumpaniji dijanjostiċi li jittestjaw ir-reżistenza żviluppaw *cut-offs* kliniċi fenotipici għal FPV/RTV li jistgħu jintużaw biex jinterpretaw riżultati ta' testijiet ta' rezistenza.

Cross resistance

Ġew magħżula iżolati ta' HIV b'susxettibilità mnaqqsa għal amprenavir waqt esperimenti *serial passage in vitro*. Susxettibilità mnaqqsa għal amprenavir kienet assoċjata ma' virus li kien żviluppa mutazzjonijiet I50V jew I84V jew V32I+I47V jew I54M. Kull wiehied min dawn l-erba' disinni ġenetiċi assoċjati ma' susxettibilità mnaqqsa għal amprenavir tipproduċi *cross-resistance* għal ritonavir imma s-susxettibilità għal indinavir, nelfinavir u saquinavir ġeneralment tibqa. Bhalissa hemm data fuq *cross-resistance* bejn amprenavir u impedituri protease oħra għall-erba' passaġġi ta' rezistenza ta' fosamprenavir, wahedhom jew f'kombinazzjoni ma' mutazzjonijiet oħra. Fuq bażi ta' data minn hamsa u ghoxrin pazjent mingħajr esperjenza antiretrovirali li fallaw fuq sistema ta' kura b'fosamprenavir (fejn wiehied minnhom wera rezistenza tal-Linja Bażi għal lopinavir u saquinavir u iehor għal tipranavir), il-passaġġi ta' rezistenza assoċjati ma' amprenavir jipproduċu *cross-resistance* limitata għal atazanavir/ritonavir (tlieta minn 25 iżolat), darunavir/ritonavir (erba' minn 25 iżolat), indinavir/ritonavir (wiehied minn 25 iżolat), lopinavir/ritonavir (tlieta minn 24 iżolat), saquinavir (tlieta minn 24 iżolat) u tipranavir/ritonavir (erba' minn 24 iżolat). Għall-kuntrarju amprenavir jibqa' attiv kontra xi iżolati b'reżistenza għal PI oħra u din l-attività miżmuma tiddependi fuq in-numru u t-tipi ta' mutazzjonijiet ta' rezistenza għal protease li hemm fl-iżolati.

In-numru ta' tibdil importanti li jwasslu għal rezistenza kontra l-inibituri protease jiġdied b'mod sinifikattiv aktar ma ddum tintuża kura bl-inibituri protease li ma tkunx qed tirnexxi. Għalhekk huwa rrakkomandat li kull kura li tidher li tkun qed tfalli għandha titwaqqaf sabiex titnaqqas iż-zieda ta' aktar tibdil, li jistgħu jkun ta' detriment għal kull kura li tista' tingħata wara.

Mhux mistenni li jkun hemm rezistenza misluba bejn amprenavir u inibituri tar-rivers transkriptejż minhabba li l-enzimi involuti huma differenti.

Agenerase m'huwiex rakkomandat għall-użu wahdu, minhabba l-emergenza rapida ta' vajrus rezistenti.

Esperjenza Klinika:

Adulti b'esperjenza PI, kapsuli ta' Agenerase aktar qawwija

L-evidenza ta' effikaċja ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum hija ibbażata fuq studju PRO30017, studju *randomised open-label* fejn pazjenti b'esperjenza PI li esperjenzaw falliment viroloġiku (*viral load* ≥ 1000 kopja/ml) irċewew jew Agenerase (600mg darbtejn kuljum) flimkien ma' ritonavir (100mg darbtejn kuljum) jew inkella analogi tan-nukleosidi (NRTI) jew PI standard ta' kura (SOC), l-aktar magħmul aktar qawwi b'doża baxxa ta' RTV.

Mija u tlieta u sittin (163) pazjent b'virus sensitiv għal Agenerase, almenu PI ieħor, u almenu NRTI ieħor kienu inklużi fl-istudju sekondarju ta' PRO30017. L-analizi primarja assessjat in-nuqqas ta' inferjorità ta' APV/r għall-grupp SOC PI meta mqabbla ma' bidla mill-linja bażi mwieġna skond il-hin (AAUCMB) f'*viral load* fil-plażma (HIV-1 RNA) f'gimgha 16 meta jintuża margni ta' nuqqas ta' nferjorità ta' 0.4 log₁₀ kopji/ml.

Riżultati f'gimgha 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Sagunavir / RTV(20%)	Differenza fil-kura
<i>Karatteristiċi tal-linja bażi</i>			
Medja ta' HIV-1 RNA (kopji log ₁₀ /ml) (sensiela)	4.11 (2.51–5.97)	4.10 (2.34–6.07)	
Medja ta' CD4 (cells/ml) (sensiela)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Numri ta' PI meħuda qabel [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Numru medja ta' mutazzjonijiet primarji ¹ PI	1.0 (range 0-2)	1.0 (range 0-2)	
Numru ta' NRTI meħuda qabel [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Outcomes</i> ^a			
Medja fil-plażma ta' HIV-1 RNA AAUCMB (kopji log ₁₀ /ml)	– 1.315	– 1.343	0.043 ^b (–0.250, 0.335) ^c
HIV-1 RNA anqas minn 400 kopja/ml (%) fil-plażma	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Intent To Treat Populazzjoni (Esposta): Analizi osservata

^b Differenza medja stratifikata

^c 95% confidence interval

¹ Il-mutazzjonijiet primarji kienu definiti mill-IAS USA fiż-żmien ta' l-analizi originali, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Tfal trattati hafna minn qabel, Agenerase mhux aktar qawwi

L-evidenza ta' effikaċja ta' Agenerase mhux aktar qawwi kienet ibbażata fuq żewġ studji kliniċi mhux ikkontrollati b'288 tifel u tifla ta' bejn is-2 u t-18 il-sena infettati bl-HIV, li 152 minnhom kellhom esperjenza PI. L-istudji evalwaw is-soluzzjoni orali u kapsuli ta' Agenerase f'dożi ta' 15mg/kg tliet darbiet kuljum, 20mg/kg tliet darbiet kuljum, 20mg/kg darbtejn kuljum u 22.5mg/kg darbtejn kuljum għalkemm il-maġġoranza ngħataw 20mg/kg darbtejn kuljum. Dawk li kellhom almenu 13-il sena u li kienu jiznu almenu 50kg irċewew 1200mg Agenerase darbtejn kuljum. Ma inghatatx doża baxxa ta' ritonavir flimkien u l-maġġoranza tas-suġġetti b'esperjenza PI kellhom esponiment minn qabel għal almenu wiehed (78%) jew tnejn (42%) tal-NRTI li ingħataw flimkien ma' Agenerase. F'gimgha 48, bejn wiehed u iehor 25% ta' dawk irreġistrati kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta' <10,000 kopji/ml u 9% kellhom <400 kopji/ml b'bidla medja mill-linja bażi ta' ċelluli CD4+ ta' 26 ċellula/mm³ (n=74).

Fuq bażi ta' din l-informazzjoni, għandha tingħata konsiderazzjoni bir-reqqa lill-benefiċċju mistenni ta' Agenerase mhux qawwi meta tkun qed tintgħazel l-aħjar kura għal tfal b'esperjenza PI.

M'hemmx informazzjoni fuq l-effikaċja ta' Agenerase aktar qawwi fit-tfal.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment: wara li jingħata mill-halq, amprenavir jiġi assorbit malajr u tajjeb hafna. Il-bijodisponibilità mhux magħrufa minhabba li ma teżistix preparazzjoni mediċinali li hija tajba sabiex tintuża għal ġol-vini. Madwar 90% ta' doża ta' amprenavir immarkat b'mod radjologiku ġiet misjuba fl-awrina u fl-iskart tal-ġisem primarjament bħala metaboliti ta' amprenavir. Wara li jingħata mill-halq, il-hin intermedju (t_{max}) sakemm tintlaħaq l-għola konċentrazzjoni ta' amprenavir fis-serum huwa ta' madwar siegħa sa sagħtejn għall-kapsuli u ta' madwar nofs siegħa sa siegħa fil-każ tas-soluzzjoni orali. Livell għoli iehor jintlaħaq wara madwar għaxra sa tnax-il siegħa u dan jista' jiġri minhabba dewmien fl-assorbiment jew minhabba ċirkolazzjoni enteroepatika.

Meta jingħataw dozi terapewtiċi (1200 mg darbtejn kuljum), il-valur intermedju tal-konċentrazzjoni fi stat stabbli massima ($C_{max,ss}$) tal-kapsuli huwa ta' 5.36 µg/ml (0.92-9.81) filwaqt li dak tal-konċentrazzjoni fi stat stabbli minima ($C_{min,ss}$) huwa ta' 0.28 µg/ml (0.12-0.51). Il-valur intermedju tal-AUC fuq perjodu ta' 12-il siegħa huwa ta' 18.46 µg.h/ml (3.02-32.95). Instab li l-kapsuli tal-50 mg u dawk tal-150 mg huma bijoekwivalenti. Il-bijodisponibilità totali tas-soluzzjoni orali meta mogħtija fl-istess doża hija inqas minn dik tal-kapsuli. Fil-fatt l-AUC u C_{max} huma madwar 14% u 19% anqas rispettivament (ara 4.2).

Kien hemm żieda fl-AUC u C_{min} ta' amprenavir ta' madwar 64% u 508% rispettivament, filwaqt li C_{max} naqas b'madwar 30% meta ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) kien mogħti ma' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum). Dan meta pparagunat ma' livelli milhuqa wara doża ta' 1200 mg ta' amprenavir darbtejn kuljum.

Filwaqt li meta amprenavir jingħata ma' l-ikel jkun hemm tnaqqis ta' 25% fl-AUC, ma jkun hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjoni ta' amprenavir wara 12-il siegħa minn xhin tkun inghatat id-doża (C_{12}). Għalkemm l-ikel itellef l-ammont u r-rata ta' assorbiment, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjoni fi stat stabbli fl-iżjed punt baxx ($C_{min,ss}$) meta gie mehud l-ikel.

Distribuzzjoni: il-volum ta' distribuzzjoni hekk kif jidher, huwa ta' madwar 430 litru (6 l/kg jekk tiehu piz tal-ġisem ta' 70kg). Dan il-valur jissuggerixxi li l-volum ta' distribuzzjoni huwa akbar, b'amprenavir jinfirx fit-tessuti tal-ġisem lil hinn sewwa miċ-ċirkolazzjoni ġenerali. Il-konċentrazzjoni ta' amprenavir fil-fluwidu ċerebrospinali hija inqas minn 1% ta' dik fil-plażma.

Fi studji *in vitro*, il-kwantità ta' amprenavir li tehel mal-proteini tad-demmi hija ta' madwar 90%. Amprenavir huwa l-biċċa l-kbira mwahhal ma' alpha-1-acid glycoprotein (AAG), izda xi ftit minnu jehel ukoll ma' l-albumina. Gie muri li l-konċentrazzjoni ta' l-AAG naqset waqt kura bil-medicini antiretrovirali. Dan iċ-ċaqliq iġib miegħu tnaqqis fil-konċentrazzjoni totali fil-plażma tas-sustanza attiva, izda x'aktarx li l-kwantità ta' amprenavir mhux imwahhal, li huwa l-forma attiva, ma tinbidilx. Għalkemm il-konċentrazzjoni assoluta tas-sustanza attiva mhux imwahhla tibqa kostanti, il-kwantità tas-sustanza attiva mhux imwahhla tvarja skond kif tkun il-konċentrazzjoni totali tas-sustanza attiva fl-istat fiss u kif tinbidel mis- $C_{max,ss}$ sa $C_{min,ss}$ tul il-ħin li jgħaddi wara li tinghata d-doża. Dan iwassal sabiex ikun hemm ċaqliq fil-volum ta' distribuzzjoni apparenti tas-sustanza attiva kollha, izda il-volum ta' distribuzzjoni tas-sustanza attiva mhux imwahhla ma jinbidilx.

Ma gewx osservati reazzjonijiet klinikament importanti ma' medicini oħra li huma l-biċċa l-kbira mwahhla ma' l-AAG u li jistgħu jikkawżaw problemi minhabba li xi medicina tista' taqlà lill-oħra minn ma' din il-proteina. Għalhekk ftit hemm probabbiltà li jseħhu reazzjonijiet mhux mixtieqa bejn amprenavir u medicini oħra minhabba ċaqliq ta' wiehed lil iehor minn fuq il-proteini tad-demmi.

Metaboliżmu: amprenavir huwa l-biċċa l-kbira metabolizzat fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispiċċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 3%. Il-mod prinċipali ta' kif isehh dan il-metaboliżmu huwa permezz ta' l-enzima CYP3A4 taċ-ċitokromju P450. Amprenavir huwa substrat u inibitur ta' CYP3A4. Għalhekk medicini li huma stimulant, inibituri jew substrati ta' CYP3A4 għandhom jintużaw b'attenzjoni kbira meta jinghataw flimkien ma' Agenerase (ara 4.3, 4.4, 4.5).

Eliminazzjoni: il-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' amprenavir mill-plażma tvarja bejn 7.1 għal 10.6 siegħat. Il-half-life ta' amprenavir fil-plażma tiżdied meta l-kapsuli ta' Agenerase jinghataw flimkien ma' ritonavir. Wara li ngħataw aktar minn doża wahda ta' amprenavir permezz tal-halq (1200 mg darbtejn kuljum), ma kienx hemm akkumulazzjoni kbira tas-sustanza attiva. Ir-rotta ta' mnejn jiġi eliminat mill-ġisem amprenavir huwa permezz ta' metaboliżmu fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispiċċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 3%. Il-forom kollha li jirriżultaw wara l-metaboliżmu u l-amprenavir li jibqa mhux metabolizzat jagħmlu tajjeb għal madwar 14% tad-doża ta' amprenavir li tkun ingħatat u li tkun spiċċat fl-awrina, u għal madwar 75% fil-ħmieġ.

Każijiet speċjali:

Użu fit-tfal: il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir fit-tfal (minn erba' snin 'il fuq) jixbħu lil dawk fil-kbar. Doži ta' 20 milligramma/kg darbtejn kuljum u ta' 15 milligramma/kg tliet darbtejn kuljum ta' kapsuli ta' Agenerase kienu jixbħu hafna d-doża ta' 1200 mg darbtejn kuljum fil-kbar għaliex jipprovd u bejn wiehed u iehor l-istess livell ta' amprenavir. L-ammont ta' kemm l-amprenavir jinfirx madwar il-ġisem huwa ta' 14% inqas meta jittiehed bħala soluzzjoni orali milli bħala kapsuli. Għalhekk, il-kapsuli ta' Agenerase u s-soluzzjoni orali ta' Agenerase ma jistgħux jiġu mibdula ma' xulxin fuq bażi ta' milligramma għal milligramma.

Użu fix-xjuħ: il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir ma' gewx studjati f'pazjenti li l-età tagħhom hija minn 65 sena 'il fuq.

Indeboliment tal-Kliwi: ma sarux studji partikulari fuq nies li għandhom hsara fil-kliwi. Inqas minn 3% tad-doża effettiva ta' amprenavir tispiċċa fl-awrina mingħajr ma tinbidel. L-impatt li thalli hsara fil-kliwi fuq l-eliminazzjoni ta' amprenavir għandu jkun mill-inqas u għalhekk ma jkunx hemm il-ħtieġa ta' xi ċaqliq fid-doża fil-bidu tal-kura. L-ammont ta' kemm jitneħħa ritonavir permezz tal-kliwi huwa żgħir hafna; għalhekk l-impatt li thalli hsara fil-kliwi fuq l-eliminazzjoni ta' amprenavir u ritonavir għandu jkun mill-inqas.

Indeboliment tal-Fwied: hsara moderata jew serja fil-fwied iġġib bidla sinjifikanti fil-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir. L-AUC żdied b'madwar tliet darbtejn aktar f'dawk il-pazjenti li kellhom hsara moderata filwaqt li f'dawk li kellhom hsara serja żdied b'erba darbtejn aktar. L-ammont ta' clearance naqas ukoll bl-istess mod bħal AUC. Għalhekk f'pazjenti bħal dawn id-doża għandha titnaqqas (ara 4.2). Din id-doża għandha ttipprovidi livelli ta' amprenavir fil-plażma jixbħu lil dawk milhuqa f'indivdu b'saħħithom li jirċievu 1200 mg darbtejn kuljum mingħajr ritonavir.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studji fit-tul li saru fil-ġrieden u fil-firien sabiex jiġi muri jekk amprenavir huwiex karċinogenu, instabu tumuri beninni tat-tip adenoma fiċ-ċelluli tal-fwied ta' l-irġiel. Dan sehh meta kien hemm livelli ta' medicina li kienu għal darbtejn aktar (fil-ġrieden) u għal 3.8 darbiet aktar (fil-firien) minn dawk li jintlahqu fil-bnedmin meta jiġu mogħtija 1200 mg darbtejn kuljum ta' amprenavir waħdu. Fil-ġrieden irġiel sehh tibdil fil-*foci* taċ-ċelluli tal-fwied meta ngħataw doża li kienet ta' l-anqas darbtejn aktar minn dik normali fil-bnedmin.

Kien hemm inċidenza akbar ta' karċinoma taċ-ċelluli tal-fwied fil-gruppi kollha ta' ġrieden irġiel li ngħataw amprenavir. Izda din iż-żieda ma' gietx mitqiesa bħala waħda importanti u statistikament differenti meta mqabbla ma' gruppi oħra ta' ġrieden irġiel li kienu qed jintużaw bħala kontroll. Il-proċess ta' kif jiżviluppaw dawn it-tumuri fil-fwied ma ġiex spjegat u lanqas ma huwa ċert jekk dawn għandhom importanza għall-bniedem. Mit-tagħrif miġbur mill-istudju fil-bniedem, kemm dak miġbur mill-istudji kliniċi kif ukoll minn dak miġbur wara li l-medicina giet introdotta fis-suq, ma jidherx li dawn is-sejbiet huma ta' mportanza fl-użu kliniku.

Ma' nstabx li amprenavir jikkawża tibdil ġenetiku jew jagħmel hsara lill-ġeni meta saru numru ta' analiżi *in vivo* u *in vitro* li kienu jaraw jekk jikkawżax hsara ġenetika. Dawn kienu jinkludu *bacterial reverse mutation (Ames Test)*, tumuri malinni fil-glandola limfatika tal-ġrieden, *rat micronucleus* u *chromosome aberration* fil-limfoċiti umani.

Fi studji tossikoloġiċi li saru f'annimali adulti s-sejbiet li saru u li huma ta' importanza klinika kienu kwazi kollha problemi tal-fwied u gastro-intestinali. L-effetti tossiċi fil-fwied kienu jikkonsistu f'żieda fl-enzimi tal-fwied, zidiet fil-piż tal-fwied u effetti oħra mikroskopiċi bħal nekrozi fiċ-ċelluli tal-fwied. Wiehed jista' joqghod attent għal din it-tossiċità fil-fwied kif ukoll jinduna biha waqt l-użu kliniku. Dan jista' jsir billi jiġu mkejla l-AST, l-ALT u l-attività ta' alkaline phosphatase. Madankollu qatt ma' ġie muri li sehh xi hsara importanti fil-fwied f'dawk il-pazjenti li ġew ikkurati waqt l-istudji kliniċi, kemm waqt l-użu ta' Agenerase kif ukoll wara li dan ġie mwaqqaf.

Il-fertilità qatt ma sarilha hsara permezz ta' amprenavir.

Fl-istudji li saru fl-annimali ma kienx hemm tossiċità lokalizzata jew potenzjal għal sensibilizzazzjoni, għalkemm kien sinjali ta' irritazzjoni fl-għajnejn tal-fniek.

Fi studji tossikoloġiċi li saru f'annimali żgħar, li ġew mogħtija l-medicina minn meta kellhom erbat'ijiem, kien hemm mortalità għolja kemm f'dawk l-annimali li kienu qed jintużaw bħala kontroll kif ukoll f'dawk li kienu qed jingħataw amprenavir. Dawn is-sejbiet juru li annimali żgħar ikunu għadhom ma żviluppawx għal kollox il-metaboliżmu tagħhom, li permezz tiegħu jkunu jistgħu ineħhu mill-ġisem amprenavir jew xi parti oħra kimika tal-formulazzjoni (bħal propylene glycol, PEG 400). Madankollu ma' jistax jiġi eskluż li seta' kien hemm reazzjoni anafilattika għal PEG 400. Fi studji kliniċi għadu ma' ġiex stabbilit kemm huwa ta' periklu u effikaċi l-użu ta' amprenavir fi tfal taħt l-erba' snin.

Fi ġrieden, fniek u firien tqal ma' kienx hemm effetti kbar fuq il-fetu. Madankollu, meta l-livelli tal-medicina fil-plażma kienu baxxi mhux hażin (fil-fniek) jew ftit li xejn oghla (fil-firien), minn dawk mistennija wara li tingħata doża normali fil-bniedem, sehhew xi tibdiliet żgħar, bħal ma' huma titwil fil-glandola tat-timu u xi varjazzjonijiet fl-istruttura ta' l-iskelettru. Dawn jindikaw li kien hemm dewmien fl-iżvilupp. Kien misjub li kien hemm zieda fil-piż tal-plaċenta fil-fenek u fil-far, li kienet marbuta skond ma' kemm tkun id-doża mogħtija. Dan juri li jista' jkun hemm effett fuq il-funzjoni tal-plaċenta. Għalhekk huwa rakkomandat li nisa li għad jista' jkollhom it-tfal u li qed jieħdu Agenerase għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,
glycerol,
tahlita likwida ta' d-sorbitol (E420) u sorbitans,
titanium dioxide,
red printing ink.

Kontenut tal-kapsula: d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propylene glycol.

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Fliexken bojod magħmula mil-propilin ta' densità għolja (HDPE) u fihom 480 kapsula l-wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/148/001

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ottubru 2000

Data ta' l-aħħar tiġdid: 17 ta' Novembru 2005

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Agenerase 150 mg, kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 150 mg ta' amprenavir.

Sustanzi mhux attivi
Sorbitol (E420)

Għal lista shiha ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Forma rettangolari, opaki b'lewn abjad mahmuġ jkangi għall-krema u stampati bl-ittri 'GX CC2'.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Agenerase, flimkien ma' mediċini oħrajn li huma antiretrovirali, jintuza fil-kura ta' adulti u tfal il-fuq minn erba' snin li huma infettati bl-HIV-1 u li jkunu diġà nġataw kura permezz tal-inibituri protease. Il-kapsuli ta' Agenerase huma normalment mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, li jservi ta' *pharmacokinetic enhancer* għal amprenavir (ara 4.2 u 4.5). L-għażla ta' amprenavir tiddependi fuq it-testijiet tar-reżistenza ta' l-individwu għall-vajrus u fuq l-istorja tal-kura tal-pazjent (ara 5.1).

Il-kura b' Agenerase mogħti flimkien ma' ritonavir ma gietx ippruvata li hija ta' vantaġġ f'pazjenti li qatt ma jkunu nġataw kura permezz ta' inibituri protease (ara 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tiġi mibdija minn tabib li għandu esperjenza fil-qasam tal-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV.

L-importanza li l-pazjenti kollha jobdu eżatt il-mod ta' kif jieħdu l-mediċina hekk kif ordnati mit-tabib trid tiġi enfasizzata.

Agenerase għandu jittiehed mill-halq u jistà jittiehed kemm ma' l-ikel kif ukoll waħdu.

Agenerase huwa disponibbli wkoll bħala soluzzjoni orali li tistà tintuza fi tfal jew adulti li m'humiex kapaci jibilgħu kapsuli. Amprenavir huwa 14% inqas bijodisponibbli meta jittiehed bħala soluzzjoni orali milli bħala kapsuli. Għalhekk, il-kapsuli rotob ta' Agenerase u s-soluzzjoni orali ta' Agenerase ma jistgħux jiġu mibdula ma' xulxin fuq bażi ta' milligramma għal milligramma (ara 5.2).

Adulti u Adoloxxenti minn 12-il sena 'l fuq (piż tal-ġisem aktar minn 50kg): id-doża rakkomandata ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 600 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir, li jingħata f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum, flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Jekk il-kapsuli ta' Agenerase ma jingħatawx flimkien ma' doża ta' ritonavir, għandha tingħata doża akbar ta' Agenerase (1200 mg darbtejn kuljum).

Tfal (minn 4 sa 12-il sena) u pazjenti li għandhom piż tal-ġisem inqas minn 50kg: id-doża rakkomandata ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 20 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem darbtejn kuljum, flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra, minghajr ma tinqabeż id-doża totali ta' 2400 mg kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Il-proprietajiet farmakokinetiċi, l-effikaċja u r-riskju marbutin ma' l-użu ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jew inibituri protease oħra ma ġewx valutati fit-tfal. Għalhekk, taħlit ta' dawn il-mediċini fit-tfal m'għandux isir.

Tfal taht 1-4 snin: l-użu ta' Agenerase fi tfal taht 1-4 snin m'huwiex irrikmandat minhabba nuqqas ta' informazzjoni fuq sigurtà u effikaċja (ara 5.2)

Anzjani: il-proprietajiet farmakokinetiċi, l-effikaċja u s-sigurtà marbutin mal-użu ta' Agenerase ma ġewx studjati f'pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena (ara 5.2).

Indeboliment tal-Kliwi: m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti li għandhom hsara fil-kliwi (ara 5.2).

Indeboliment tal-Fwied: ir-rotta prinċipali tal-metaboliżmu ta' amprenavir hija permezz tal-fwied. Il-kapsuli ta' Agenerase għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied. L-effikaċja klinika u r-riskju marbutin ma' din il-mediċina m'humex magħrufa f'dawn in-nies. Għal dawk li jbatu minn hsara fil-fwied jeżisti tagħrif farmakokinetiku dwar l-użu tal-kapsuli ta' Agenerase minghajr l-użu fl-istess hin ta' ritonavir. Dan it-tagħrif jirrikmanda li d-doża tal-kapsuli ta' Agenerase għandha titnaqqas għal 450 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti li jbatu minn indeboliment moderat fil-fwied. Id-doża f'dawk il-pazjenti adulti li jbatu minn indeboliment kbir fil-fwied hija ta' 300 mg darbtejn kuljum. M'hemmx doża rakkomandabbli għal tfal li jbatu minn indeboliment fil-fwied (ara 5.2).

L-użu ta' amprenavir flimkien ma' ritonavir f'pazjenti li jbatu minn hsara fil-fwied ma' sarx studju fuqu. M'hemmx doża rakkomandabbli għal din it-taħlita. L-użu ta' dawn iż-żewġ mediċini fl-istess hin, f'pazjenti li jbatu minn hsara fil-fwied hafifa jew moderata, għandu jsir b'attenzjoni filwaqt li huwa kontra-indikat f'dawk li għandhom hsara kbira fil-fwied (ara 4.3).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal sustanzi attivi jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Agenerase m'għandux jiġi mogħti ma' mediċini li għandhom meded terapewtiċi doġoq u li huma substrati taċ-ċitokromju P450 3A4 (CYP3A4). It-tehid flimkien jista' jirriżulta f'inibizzjoni kompetitiva tal-metaboliżmu ta' dawn il-mediċini, li jista' jwassal għal possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi li huma serji jew li jpoġġu l-hajja tal-pazjent f'periklu, bħal aritmija kardijaka (eż. amiodarone, bepridil, quinidine, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide) dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul (eż triazolam mill-halq u midazolam mill-halq (ara sezzjoni 4.5 għal kawtela ta' kif tuż midazolam fil-vina) vasospazmu periferali jew iskemija u iskemija ta' tessuti oħra tal-ġisem, inkluż iskemija ċerebrali jew mijokardjali (eż. derivati ta' *ergot*).

L-użu ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir huwa kontra-indikat f'dawk il-pazjenti li jbatu minn hsara kbira fil-fwied.

Il-kumbinazzjoni ta' rifampicin u Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.5)

Agenerase ma' ritonavir m'għandux jiġi amministrat flimkien ma' prodotti mediċinali b'*therapeutic windows* ristretti li huma dipendenti hafna fuq il-metaboliżmu ta' CYP2D6, eż flecainide u propafenone (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi mediċinali ppreparati mill-hxejjex li fihom Fexfiexa tar-raba' (*Hypericum perforatum*) m'għandhomx jintużaw fl-istess waqt li qed jintuża amprenavir minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-plażma u fl-effetti kliniċi ta' amprenavir (ara 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li Agenerase, jew kull xorta ta' terapija antiretrovirali li teżisti bħalissa, ma tistax tfejjaq l-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi jew kumplikazzjonijiet ohra marbuta mal-HIV.

Bħalissa, l-ebda terapija antiretrovirali ma giet ippruvata li tnaqqas ir-riskju tat-tixrid tal-HIV permezz ta' kuntatti sesswali jew permezz tad-demm. Kull prekawzjoni possibli għandha tibqà tittiehed.

Fuq it-tagħrif farmakodinamiku li jeżisti bħalissa, amprenavir għandu dejjem jintuża flimkien ma' ta' l-anqas żewġ mediċini antiretrovirali ohra. Meta dan jingħata waħdu malajr jitfaċċa vajrus reżistenti (ara 5.1). Il-kapsuli ta' Agenerase huma normalment mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, flimkien ma' mediċini antiretrovirali ohra (ara 4.2).

Mard tal-Fwied: Is-sigurtà u l-effikaċja marbutin ma' l-użu ta' Agenerase f'pazjenti li jbatu minn mard serju fil-fwied m'humex magħrufa. L-użu ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir huwa kontra-indikat f'dawk il-pazjenti li jbatu minn hsara kbira fil-fwied (ara 4.3). Pazjenti li huma morda bl-epatite B jew Ċ b'mod kroniku, u li jingħataw tahlita ta' mediċini antivirali, jinsabu f'riskju akbar li jsufu minn reazzjonijiet epatiċi avversi u li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' pazjenti li huma morda bl-epatite B jew Ċ b'mod kroniku u li ser jingħataw tahlita ta' mediċini antivirali, wiehed għandu dejjem jikkonsulta l-informazzjoni li jsib ma dawn il-mediċini.

Pazjenti li jsufu minn anormalità jew taħsir tal-funzjonijiet tal-fwied, inkluż l-epatite attiva u kronika, jbatu minn rata aktar frekwenti ta' problemi tal-funzjonijiet tal-fwied meta jirċievu terapija li tinkludi tahlita ta' mediċini antiretrovirali u għalhekk għandhom jinżammu taħt osservazzjoni kif meħtieġ. Jekk ikun hemm sinjali li juru li s-sitwazzjoni tal-fwied qalbet għall-aġġar, wiehed għandu jikkunsidra jwaqqafx it-terapija għal ftit taż-żmien jew anke għal dejjem.

Prodotti mediċinali – interazzjonijiet

Mhuwex rakkomandat l-użu ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir u fluticasone u glukokortikoidi ohra li jiġu mmetabolizzati minn CYP3A4 sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura mhuwex akbar mir-riskju ta' l-effetti tal-kortikosteroidi fid-demm, li jinkludi is-sindromu ta' Cushing u trażzin tal-glandola adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Il-mediċini lovastatin u simvastatin, li jinibixxu l'HMG-CoA reductase, jiddependu hafna fuq CYP3A4 biex jiġu metabolizzati; għalhekk l-użu tagħhom fl-istess waqt ma' Agenerase m'huwex rakkomandat minhabba riskju kbir ta' mijopatiya, inkluż *rhabdomyolysis*. Għandha tingħata attenzjoni meta Agenerase jiġi wżat fl-istess hin ma' atorvastatin, li jiġi metabolizzat ukoll mis-CYP3A4, għalkemm fi kwantità iżgħar. F'każ bħal dan doża iżgħar ta' atorvastatin għandha tiġi kkunsidrata. Jekk ikun hemm bżonn l-użu ta' mediċina li tinibixxi l'HMG-CoA reductase, wiehed għandu juża pravastatin jew fluvastatin (ara 4.5).

F'dawk il-każi fejn qegħdin jintużaw mediċini li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet avversi li huma serji jew li jpoġġu l-hajja tal-pazjent f'periklu, bħal carbamezapine, phenobarbital, tricyclic antidepressants u warfarin (wiehed għandu josserva l-*International Normalised Ratio*), wiehed għandu jzomm il-konċentrazzjoni taħt osservazzjoni; dan għandu jwassal biex ikun hemm tnaqqis fir-riskju li jiżviluppaw problemi relatati mas-sigurtà meta jingħataw dawn il-mediċini fl-istess hin.

Mhuwex rakkomandat l-użu ta' Agenerase flimkien ma' halofantrine jew lidocaine (sistemiku) (ara sezzjoni 4.5).

Antikonvulżivi (carbamezapine, phenobarbital, phenytoin) għandhom jintużaw b'kawtela. Agenerase jista' jkun anqas effettiv minhabba konċentrazzjonijiet fil-plażma anqas f'pazjenti li qed jiehdu dawn il-prodotti mediċinali flimkien (ara sezzjoni 4.5)

Hija rrakkomandata osservazzjoni tal-konċentrazzjoni terapewtika għall-prodotti mediċinali li jrażżnu l-immunità (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin) meta' jingħataw flimkien ma' Agenerase (ara sezzjoni 4.5).

Hi rrakkomandata l-kawtela meta Agenerase jintuża flimkien ma' inibituri ta' PDE5 (eż sildenafil u vardenafil) (ara sezzjoni 4.5)

Hi rrakkomandata l-kawtela meta Agenerase jintuża flimkien ma' delavirdine (ara sezzjoni 4.5).

Hu rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' rifabutin ta' almenu 50% meta jingħata flimkien ma' Agenerase. Meta ritonavir jingħata miegħu jista' jkun hemm bżonn aktar tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Minhabba r-riskju ta' interazzjonijiet metaboliċi meta jingħataw ma' amprenavir, l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali tista' tinbidel, iżda m'hemm tagħrif biżżejjed biex wiehed jkun jista' jibassar x'tip ta' effetti dawn jistgħu jkunu. Għalhekk għandhom jinstabu mezzi oħra ta' kontraċezzjoni oħra li wiehed jista' joqgħod fuqhom f'dawk in-nisa li għad jista' jkollhom it-tfal (ara 4.5).

Meta jiġu mogħtija flimkien amprenavir u methadone jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' methadone fid-demm. Għalhekk meta dawn jiġu mogħtija flimkien, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għas-sindromu ta' astinenza mill *opiate*, speċjalment jekk tkun ingħatat doża baxxa ta' ritonavir. Bhalissa ma tistax tingħata informazzjoni dwar tibdil fid-doża ta' amprenavir meta dan jiġi mogħti fl-istess hin ma' methadone.

Il-kapsuli ta' Agenerase fihom il-vitamina E (109IU/150mg kull kapsula) u għalhekk huwa rakkomandat li m'għandiex tingħata aktar vitamina E.

Il-kapsoli ta' Agenerase fihom ukoll sorbitol (E420). Pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza ta' fructose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Minhabba r-riskju ta' tossiċità kawża tal-livell għoli ta' propylene glycol li hemm fis-soluzzjoni orali ta' Agenerase, din it-taħlita hija kontra-indikata fi tfal taħt l-4 snin u għandha tiġi użata b'attenzjoni f'ċerti gruppi ta' pazjenti. Wiehed għandu jikkonsulta mal-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor tas-soluzzjoni orali ta' Agenerase sabiex ikollu l-informazzjoni kollha meħtieġa.

Raxx/effetti fuq il-ġilda:

Hafna pazjenti li jsofru minn raxx hafif jew moderat jistgħu jibqgħu jiehdu Agenerase. Jistgħu jintużaw antiistaminiċi adattati (eż. cetirizine dihydrochloride) sabiex itaffu l-hakk u jhaffu l-fejtan mir-raxx. Agenerase għandu jiġi mwaqqaf għal dejjem jekk ir-raxx ikun akkompanjat minn sintomi fil-ġisem kollu, sintomi allergiċi jew involviment tal-mukoża (ara 4.8).

Iperglicemija

Każijiet godda ta' dijabete, iperglicemija jew taħrix ta' każi eżistenti ta' dijabete ġew irrapurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali, inkluż bil-inibituri protease. F'xi whud minn dawn, l-iperglicemija kienet severa u f'xi każi kienet assoċjata ma' *ketoacidosis*. Hafna mill-pazjenti kellhom kundizzjonijiet ta' mard mhux daqshekk ċari, fejn xi whud kellhom bżonn terapija b'mediċini li kienu magħrufa li jistgħu jikkawżaw id-dijabete jew l-iperglicemija. Għandu jsir test tal-livell taz-zokkor fid-demm qabel ma tinbeda kura b'Agenerase u f'intervalli perjodiċi waqt il-kura.

Lipodistrofija

It-terapija kombinata antiretrovirali giet assoċjata ma' lipodistrofija (*lipodystrophy*) ta' dawk il-pazjenti infettati bl-HIV. Fil-preżent mhux magħruf x'jistgħu jkunu il-konsegwenzi fit-tul ta' dan il-

proċess. It-tagħrif dwar dan il-proċess għadu mhux komplut. Teżisti ipoteżi dwar rabta possibli bejn il-*visceral lipomatosis*, l-inibituri protease, il-*lipoatrophy* u inibituri nukleosajd rivers transkriptejż. Riskju oghla ta' *lipodystrophy* huwa assoċjat ma' fatturi individwali bħal età kbira, u ma' fatturi li għandhom x'jaqsmu mal-mediċina bħal ma huma terapija antiretrovirali li tkun ilha għaddejja għal żmien twil u problemi metaboliċi li jirriżultaw minn dan kollu. Waqt il-viżta l-pazjent għandu jiġi eżaminat għal sinjali fiżiċi li juru li hemm minn dan it-taqsim mod iehor tax-xaham tal-gisem.

Elevazzjonijiet fil-livelli tax-xaham

Kura b'amprenavir irriżultat f'żidiet fil-konċentrazzjoni ta' trigliċeridi u kolesterol. Għandhom isiru testijiet ta' trigliċeridi u kolesterol qabel ma tinbeda kura b'Agenerase u f'intervalli perjodiċi waqt il-kura, ara sezzjoni 4.8.

Il-mard fil-metaboliżmu tal-lipidi għandu jiġi kkontrollat skond il-bżonn.

Pazjenti li jbatu minn emofilija

F'pazjenti li jbatu mill-emofilja tip A u B, u li kienu jiehdu l-inibituri protease, ġew irrapportati każijiet fejn kien hemm zieda fil-fsada u li kienu jinkludu ematomi spontanji fil-gilda u *haemarthroses*. Xi whud minn dawn il-pazjenti ingħataw aktar factor VIII. F'aktar minn nofs il-każi li ġew irrapportati, l-użu tal-inibituri protease tkompla jew inkella reġa ġie mibdi. Ġie mahsub li jista jkun rabta kawżali, għalkemm il-mod ta' kif dan seta sehħ ma' setax jiġi spjegat. Huwa għalhekk li pazjenti li jbatu mill-emofilja għandhom jiġu avżati li jista jkun hemm possibiltà ta' zieda fil-fsada.

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immuni:

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), jista jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi asintomatiċi jew residwali li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji jew li sintomi jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit ġimghat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali lokali jew mifruxa, u pulmonite b'*Pneumocystis carinii*. Kull sintomi ta' nfammazzjoni għandhom ikunu evalwati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn.

Ostejonekrozi:

Għalkemm il-kawża tista' tkun minhabba hafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni qawwiya, indiċi oghla ta' piż tal-gisem), każijiet ta' ostejonekrozi nstabu li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'HIVavvanzat u/jew użu ta' terapija antiretrovirali kombinata (TARK) fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh jew *egħbusija* fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Saru studji dwar interazzjonijiet ma' mediċini ohra fejn amprenavir kien l-uniku inibitur protease. Meta amprenavir u ritonavir jiġu mogħtija flimkien, il-profil ta' l-interazzjonijiet metaboliċi ta' ritonavir jippredomina minhabba l-fatt li ritonavir huwa inibitur aktar b'saħħtu ta' CYP3A4. Ritonavir jinibixxi wkoll CYP2D6 u jistimola CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 u *glucuronosyl transferase*. Qabel ma' wiehed jiddeċiedi li jibda juża flimkien Agenerase u ritonavir għandu jikkonsulta u jaqra tajjeb l-informazzjoni li wiehed isib ma' ritonavir.

Amprenavir u ritonavir jiġu l-biċċa l-kbira metabolizzati fil-fwied minn CYP3A4. Għalhekk daww il-mediċini li jgħaddu minn dan l-istess proċess jew li jhallu xi effett fuq l-attività ta' CYP3A4, jistgħu jikkagunaw tibdil fil-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir. Bl-istess raġuni kemm amprenavir, kif ukoll ritonavir, jistgħu jhallu l-effett fuq il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' daww il-mediċini li bħalhom jgħaddu minn dan l-istess proċess.

Assoċjazzjonijiet kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

Is-sustanzi li jaġixxi fuqhom CYP3A4 b'*therapeutic index* zgħir

Agenerase m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali b'margġinu terapewtiku dejjaq li fihom sustanzi attivi li jaġixxi fuqhom cytochrome P4503A4 (CYP3A4). Meta jingħataw flimkien dan jista' jwassal għal inibizzjoni kompetitiva tal-metaboliżmu ta' dawn is-sustanzi attivi u b'hekk iżid il-livell tagħhom fil-plażma u jwassal għal reazzjonijiet avversi serji u / jew ta' periklu għas-saħħa bħal aritmja tal-qalb (eż amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, pimozone, quinidine, terfenadine) jew spażmu ta' l-arterji periferali jew iskemija (eż ergotamine, dihydroergotamine).

Is-sustanzi li jaġixxi fuqhom CYP2D6 b'*therapeutic index* zgħir

Agenerase ma' ritonavir m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom sustanzi attivi li jiddependu hafna fuq il-metaboliżmu ta' CYP2D6 u fejn żieda fil-konċentrazzjoni tal-plażma huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi serji jew/u ta' periklu għas-saħħa. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu fost oħrajn flecainide u propafenone.

Rifampicin

Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u intwera li jikkawża tnaqqis ta' 82% fl-AUC ta' amprenavir, li jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Waqt attentati biex jingħelbu it-tnaqqis fl-espożizzjoni billi tizdied id-doża ta' inibituri protease ma' ritonavir, kienet innutata frekwenza għolja ta' reazzjonijiet fil-fwied. Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

St.John's wort (*Hypericum perforatum*): il-livell ta' amprenavir fis-serum jista' jitnaqqas meta fl-istess hin tingħata il-mediċina tal-hxejjex Fexfiexa tar-raba' (*Hypericum perforatum*). Dan jigri minhabba li jkun hemm stimolazzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċini permezz ta' St John's wort. Mediċini tal-hxejjex li fihom St.John's wort m'għandhomx jingħataw ma' Agenerase. Jekk xi pazjent ikun qiegħed jiehu St.John's wort, wieħed irid jiċċekja l-livell ta' amprenavir kif ukoll il-livell tal-vajrus, filwaqt li St.John's wort jitwaqqaf. Meta din tiġi mwaqqfa għandu mnejn joghla l-livell ta' amprenavir. Jista' jkun hemm bżonn ta' bidla fid-doża ta' amprenavir. L-effett stimulant jista' jdum għal ta' l-inqas gimagħtejn wara li St.John's wort ikun twaqqaf.

- Kombinazzjonijiet oħra

L-informazzjoni siewja li jmiss hija dwar interazzjonijiet u saret magħrufa minn studji li saru f'nies adulti.

Mediċini Antiretrovirali

- ***Inibituri protease (PIs)***:

Indinavir: l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' indinavir naqsu bi 38%, 27% u 22% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-importanza klinika ta' dawn il-bidliet mhix magħrufa. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 33%, 25% u 18% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta indinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Saquinavir: l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' saquinavir naqsu b'19% u 48% u żdiedu b'21% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-importanza klinika ta' dawn il-bidliet mhix magħrufa. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir naqsu bi 32%, 14% u 37% rispettivament. Ma' hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta saquinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Nelfinavir: l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' nelfinavir żdiedu bi 15%, 14% u 12% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. Is- C_{max} ta' amprenavir naqsu b'14%, filwaqt li l-AUC u C_{min} żdiedu b'9% u 189% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta nelfinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir (ara wkoll efavirenz aktar l'isfel).

Ritonavir: l-AUC u C_{min} ta' amprenavir żdiedu b'64% u 508% rispettivament filwaqt li s- C_{max} naqas bi 30% meta ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) ġie mogħti flimkien ma' kapsuli ta' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) meta mqabbla ma' valuri milhuqa wara li ġiet mogħtija doża ta' 1200 mg ta' kapsuli ta' amprenavir darbtejn kuljum. Fi studji kliniċi li saru intużat doża ta' 600 mg amprenavir darbtejn kuljum flimkien ma' oħra ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum. Dawn l-istudji kkonfermaw li din it-tahlita ta' dawn iż-żewġ mediċini hija effettiva u ma tipperikolax saħħet il-pazjent.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): Fi studju li sar (studju farmakokinetiku tat-tip open-label u li sar f' nies li ma kienux qed isumu) l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' lopinavir naqsu bi 38%, 28% u 52% rispettivament meta amprenavir (750 mg darbtejn kuljum) ġie mogħti flimkien ma' Kaletra (400 mg lopinavir u 100 mg ritonavir darbtejn kuljum). Fl-istess studju, l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu b'72%, 12% u 483% rispettivament meta mqabbla ma' valuri milhuqa wara doża normali ta' amprenavir (1200 mg darbtejn kuljum).

Il-valuri ta' C_{min} fil-plażma għal amprenavir milhuqa permezz tat-tahlita ta' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir darbtejn kuljum) huma bejn wieħed u iehor 40-50% anqas minn meta amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) jiġi mogħti flimkien ma' 100 mg darbtejn kuljum ta' ritonavir. Jekk jingħata aktar ritonavir ma' tahlita ta' amprenavir u Kaletra, jkun hemm żieda fil-valuri tas- C_{min} ta' lopinavir iżda mhux f'dawk ta' amprenavir. M'hemmx doża rakkomandabbli li tista' tintuża meta jingħataw flimkien amprenavir u Kaletra iżda huwa għaqli li l-pazjent jinżamm taħt osservazzjoni minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ta' din it-tahlita mhumiex magħrufa.

- ***Analogi ta' l-Inibituri nuklejosajd rivers transkriptejż (NRTIs):***

Zidovudine: l-AUC u C_{max} ta' zidovudine żdiedu b'31% u 40% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. Ma' kienx hemm bidla fl-AUC u fl-s- C_{max} ta' amprenavir. Ma' hemmx bżonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta zidovudine jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Lamivudine: Kemm fil-każ ta' lamivudine, kif ukoll fil-każ ta' amprenavir, l-AUC u C_{max} ma nbidlux meta ż-żewġ mediċini ġew mogħtija flimkien. Ma' hemmx bżonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta lamivudine jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Abacavir: l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' abacavir ma nbidlux meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 29%, 27% u 47% rispettivament. Ma' hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta abacavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Didanosine: Ma' sar l-ebda studju dwar il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' Agenerase flimkien ma' didanosine. Iżda minhabba li didanosine għandu parti minnu li hija mediċina ta' kontra l-aċidu fl-istonku, għandu jithalla jgħaddi perjodu ta' siegħa bejn Agenerase u didanosine (ara Mediċini kontra l-aċidu fl-istonku aktar 'l isfel).

- ***Inibituri non-nuklejosajd rivers transkriptejż (NNRTIs):***

Efavirenz: ġie muri li efavirenz inaqqas is- C_{max} , AUC u $C_{min,ss}$ ta' amprenavir b'madwar 40% f'pazjenti adulti. Meta amprenavir jingħata flimkien ma' ritonavir, l-effetti ta' efavirenz jiġu kkompensati mill-effett farmakokinetiku ta' ritonavir li jsaħħaħ dak ta' amprenavir. Għalhekk, jekk l-efavirenz jingħata flimkien ma' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) u ritonavir (100 mg darbtejn kuljum), m'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża.

L-istess haġa tigri meta efavirenz jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir u nelfinavir. Ma' jkunx hemm bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda mill-mediċini.

Tahlita ta' efavirenz flimkien ma' amprenavir u saquinavir m'hijiex rakkomandata, minhabba li ż-żewġ inibituri protease ma' jilhaqx ikollhom ħin biżżejjed biex jagħmlu l-effett tagħhom.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw fl-istess waqt amprenavir u inibitur protease flimkien ma' efavirenz fit-tfal. Tahlit ta' din l-ghamla għandu jiġi evitat f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied.

Nevirapine: L-effett li jhalli nevirapine fuq inibituri protease oħra flimkien ma' n-nuqqas ta' provi li hemm jisuggerixxu li nevirapine jista jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' amprenavir fis-serum.

Delavirdine: L-AUC, C_{max} u C_{min} ta' delavirdine naqsu b'61%, 47% u 88% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{max} u C_{min} ta' amprenavir żdiedu bi 130%, 40% u 125% rispettivament.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw fl-istess waqt amprenavir u delavirdine. Jekk dawn il-mediċini jintużaw flimkien, dan għandu jsir b'attenzjoni, minhabba li delavirdine jista jkun inqas effettiv kawża tal-fatt li l-konċentrazzjoni tiegħu fil-plażma tista tonqos jew ma tkunx għolja biżżejjed.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw fl-istess waqt amprenavir u doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' delavirdine. Jekk dawn il-mediċini jintużaw flimkien, dan għandu jsir b'attenzjoni. Fl-istess waqt għandu jkun hemm osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent, flimkien ma' osservazzjoni viroloġika, minhabba li huwa diffiċli tbassar l-effett tat-tahlita ta' amprenavir u ritonavir fuq delavirdine.

Antibijotiċi/antifungals

Rifabutin: meta amprenavir inghata flimkien ma' rifabutin kien hemm żieda ta' 193% fl-AUC ta' rifabutin u żieda f'effetti mhux mixtieqa relatati ma' rifabutin. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' rifabutin fil-plażma x'aktarx li tigri minhabba li amprenavir jinibixxi il-metaboliżmu ta' rifabutin permezz ta' CYP3A4. Meta jkun hemm bżonn li jinghata rifabutin flimkien ma' Agenerase, id-doża irrikmandata ta' rifabutin għandha ta' l-anqas tiġi mnaqqsa bin-nofs, minkejja li m'hemmx studji kliniċi dwar dan. Meta flimkien ma' dawn jinghata wkoll ritonavir jista jkun hemm żieda akbar fil-konċentrazzjoni ta' rifabutin.

Clarithromycin: ma' kien hemm l-ebda bidla fl-AUC u C_{min} ta' clarithromycin, filwaqt li C_{max} naqas b'10% meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 18%, 39% u 15% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ mediċini meta clarithromycin jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir. Meta jinghata ritonavir jista jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni ta' clarithromycin.

Erythromycin: ma sar l-ebda studju farmakokinetiku ta' Agenerase flimkien ma' erythromycin iżda jista jagħti l-kaz li l-konċentrazzjoni fil-plażma taż-żewġ mediċini tista' toghla meta jinghataw flimkien.

Ketoconazole / Itraconazole: L-AUC u C_{max} ta' ketoconazole żdiedu b'44% u 19% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir waħdu. L-AUC u C_{max} ta' amprenavir żdied b'31% u naqas b'16% rispettivament. Il-konċentrazzjoni ta' itraconazole hija mistennija li tiżdied bl-istess mod ta' ketoconazole. M'hemmx bżonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ prodotti mediċinali meta jew ketoconazole jew itraconazole jiġu mogħtija flimkien ma' amprenavir. L-ghoti flimkien ta' fosamprenavir 700mg ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum u ketoconazole 200mg darba kuljum zied il-konċentrazzjoni ta' ketoconazole fil-plażma C_{max} b'25% u zied il-valuri ta' AUC (0- τ) għal valuri ta' 2.69 'il darba aktar minn dawk osservati meta ittiehed ketoconazole 200mg darba kuljum minghajr ma' inghata flimkien ma' fosamprenavir ma' ritonavir. Ma nbidlux C_{max} , AUC u C_{min} ta' amprenavir. Meta jintuża ma' Agenerase flimkien ma' ritonavir, m'humieq rakkomandati dozi għoljin (>200mg/kuljum) ta' ketoconazole u itraconazole.

Prodotti medicinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott

Prodotti medicinali ohra, msemija hawn taht u li jinkludu substrati, inibituri jew stimulant ta' CYP3A4, jistghu jwasslu ghal interazzjonijiet meta jinghataw ma' Agenerase. L-importanza klinika ta' dawn ir-reazzjonijiet li jistghu jsehhu mhix maghrufa u ma sarux studji fuqha. Kull pazjent ghandu ghalhekk jigi mpoggi taht osservazzjoni ghal kull effett tossiku marbut ma' dawn il-prodotti u li jista jinqala meta dawn jinghataw ma' Agenerase.

Medicini kontra l-acidu fl-istonku: fuq taghrif migbur dwar inibituri protease ohra, huwa rakkomandabli li wiehed m'ghandux jiehu medicini kontra l-acidu fl-istonku fl-istess hin ma' Agenerase, minhabba li jista jkun hemm problemi biex dan jigi assorbit. Huwa tajjed li jithalla perjodu ta' l-anqas siegha minn bejn x'hin wiehed jiehu dawn il-medicini u Agenerase.

Sustanzi attivi kontra l-konvulzjonijiet: l-ghoti flimkien ta' sustanzi attivi kontra l-konvulzjonijiet maghrufa bhala *inductors* ta' l-enzimi (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) ma' amprenavir jistghu iwasslu ghal tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plazma ta' amprenavir. Dawn il-kombinazzjonijiet ghandhom jintużaw b'kawtela u hija rakkomandata osservazzjoni tal-koncentrazzjoni terapewtika. (ara sezzjoni 4.4)

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju: l-użu ta' amprenavir jista jwassal ghal zieda fil-koncentrazzjoni fis-serum ta' *imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju* bhal amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine u verapamil, li possibilment jirrizulta f'attivita u effetti tossici aktar qawwija minn naha ta' dawn il-prodotti medicinali.

Erectile Dysfunction Agents: fuq taghrif migbur dwar inibituri protease ohra, huwa ghaqli li wiehed jippreskrivi b'attenzjoni inibituri ta' PDE5 (eż sildenafil u vardenafil) f'pazjenti li qed jirceivu Agenerase. Meta Agenerase jinghata flimkien, jista jkun hemm zieda konsiderevoli fil-koncentrazzjoni fil-plazma ta' inibitur ta' PDE5 u effetti mhux mixtieqa bhal pressjoni baxxa, bdil fil-vista u prijapizmu.

Fluticasone propionate (effett ma' ritonavir): fi studju kliniku fejn kapsuli ta' ritonavir 100mg darbtejn kuljum inghataw ma' fluticasone propionate 50µg erba' darbiet kuljum fl-imnieher ghal 7 ijiem f'suggetti b'sahhithom, il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plazma ziedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinseci ta' cortisol naqqsu bejn wiehed u iehor bi 86% (90% confidence interval 82-89%). Wiehed jistenna effetti akbar meta l-fluticasone propionate jingibed gol-pulmun. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi bhas-sindromu ta' Cushing u trazzin tal-glandola adrenali gew irrapurtati f'pazjenti li kienu fuq ritonavir u fluticasone propionate li ingibed gol-pulmun jew ittieded mill-imnieher; dan jista jigi wkoll b'kortikosteroidi ohra li jigu mmetabolizzati mir-rotta P450 3A eż. budesonide. Ghal din ir-raġuni, m'huwix rakkommandat li Telzir ma' ritonavir jinghataw ma' dawn il-glukokortikoidi sakemm il-beneficji ta' dan it-trattament jkun akbar mir-riskju ta' l-effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Ghandha tigi kkunsidrata tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidje waqt li tinghataw prekawzjoni mill-vicin ghal xi effetti lokali jew sistemici, jew li taqleb ghal glukokortikoidje iehor li mhux substrat ta' CYP3A4 (eż. beclomethasone). Fil-każ li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, hemm mnejn ikun hemm bzonn tnaqqis fid-doża bil-mod fuq perjodu itwal ta' zmien. L-effetti ta' dozi gholja ta' fluticasone fid-demmi fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plazma ghadhom m'humix maghrufa.

Medicini li jinibixxu HMG-CoA reductase: daww il-medicini li jinibixxu HMG-CoA reductase u li l-parti kbira taghhom tigi metabolizzata permezz ta' CYP3A4, bhal lovastatin u simvastatin, huma mistennija li jkollhom zieda sostanzjali fil-koncentrazzjoni taghhom fil-plazma meta jinghataw flimkien ma' Agenerase. Minhabba li zieda fil-koncentrazzjoni fil-plazma ta' dawn il-medicini tista twassal ghal mijopatija, inkluz rhabdomyolysis, huwa rakkommandat li dawn il-medicini ma' jintużawx flimkien ma' Agenerase. Atorvastatin jiddependi inqas fuq CYP3A4 sabiex ikun metabolizzat. Meta jinghataw flimkien ma' Agenerase ghandha tintuża l-aktar doża baxxa possibbli. Il-metabolizmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix fuq CYP3A4 u ghalhekk wiehed ma jistenniex li jkun hemm problemi meta jintużaw ma' inibituri protease. B'hekk meta jkun hemm bzonn ta' terapija permezz ta'

dawn il-mediċini li jinibixxu HMG-CoA reductase, wiehed għandu juża jew pravastatin jew fluvastatin.

Immunosuppressanti: monitoraġġ ta' spiss ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi ta' livelli ta' immunosuppressanti hu rakkomandat sakemm il-livelli jistabbilizzaw ruħhom għaliex konċentrazzjonijiet ta' cyclosporin, rapamycin u tacrolimus fil-plażma jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' ampenavir (ara sezzjoni 4.4).

Midazolam: Midazolam jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv minn CYP3A4. L-użu flimkien ma' Agenerase bi jew mingħajr ritonavir jista' jwassal għal żieda kbira fil-livell ta' dan il-benzodiazipine. Ma sar l-ebda studju dwar interazzjoni ta' mediċina għal għoti flimkien ta' Agenerase ma' benzodiazipines. Skond informazzjoni minn inibituri ohra ta' CYP3A4, konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu hafna aktar oghla meta midazolam jingħata mill-halq. Għal dan il-ghan Agenerase m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam meta dan jingħata mill-halq (ara sezzjoni 4.3), u għandu jkun hemm kawtela meta Agenerase u midazolam mill-vina jingħataw flimkien. Informazzjoni mill-użu flimkien ta' midazolam mill-vina u inibituri ohra ta' *protease* juru possibilita' ta' żieda ta' 3-4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma. Jekk Agenerase bi jew mingħajr ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam fil-vina, dan għandu jsir taht kura intensiva jew x'imkien ieħor simili li jiżgura li jkun hemm osservazzjoni klinika mill-viċin u mmanigġar mediku kif għandu jkun f'każ ta' dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment tingħata aktar minn doża waħda.

Methadone u derivati opiate: meta ġie mogħti methadone flimkien ma' amprenavir kien hemm nuqqas fis- C_{max} u AUC ta' l-*active methadone enantiomer* (R-enantiomer) ta' 25% u 13% rispettivament, filwaqt li C_{max} , AUC u C_{min} ta' l-*inactive methadone enantiomer* (S-enantiomer) naqsu b'48%, b'40% u bi 23% rispettivament. Meta methadone jingħata flimkien ma' amprenavir, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għas-sindromu ta' astinenza mill *opiate*, speċjalment jekk tkun ingħatat doża baxxa ta' ritonavir.

F'paragun ma' grupp ta' kontroll storiku mhux imqabbel, kien hemm tnaqqis ta' 30%, 27% u 25% fl-AUC, C_{max} u C_{min} ta' amprenavir fis-serum, meta dan ġie mogħti flimkien ma' methadone. Bhalissa ma tistax tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar tibdil fid-doża ta' amprenavir, meta dan jiġi mogħti flimkien ma' methadone, minhabba l-fatt li kontrolli storiċi mhux imqabbli m'humiex ta' min joqgħod fuqhom.

Anti-koagulant orali: monitoraġġ rinfurzat tal-Proporzjon Internazzjonali Normalizzathu rakkomandat f'każi ta' l-ghoti ta' Agenerase ma' warfarin jew xi anti-koagulant ohra, minhabba l-possibiltà ta' xi tnaqqis jew żieda ta' l-effett anti-trombotiku tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Steroidi: oestrogens u progestogens jistgħu ma jkunux jaqblu ma' amprenavir. Izda it-tagħrif miġbur s'issa m'hux bizzejjed biex wiehed jiddetermina kif dan jista' jsehh. Meta 0.035 mg ethinyl estradiol u 1.0 mg norethindrone ġew mogħtija ma' amprenavir, kien hemm nuqqas fl-AUC u C_{min} ta' amprenavir ta' 22% u 20% rispettivament, filwaqt li C_{max} baqà l-istess. C_{min} ta' ethinyl estradiol żdied b'32%, filwaqt li l-AUC u C_{min} ta' norethindrone żdiedu b'18% u 45% rispettivament. Wiehed għandu juża forom ohra ta' kontraċezzjoni f'nisa li għad jistax jkollhom it-tfal. Meta jingħata wkoll ritonavir, l-effett li jista' jkollu fuq il-konċentrazzjoni ta' dawn il-kontraċettivi ma jistax jiġi mbassar u għalhekk huwa għali li tintuża forma ohra ta' kontraċezzjoni.

Antidepressanti triċikliċi: Monitoraġġ tajjeb ta' l-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi ta' antidepressanti triċikliċi hu rakkomandat meta dawn (per eżempju desipramine u nortriptyline) jingħataw flimkien ma' Agenerase.

Paroxetine: il-konċentrazzjonijiet ta' paroxetine fil-plażma jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti meta jingħata ma' amprenavir u ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni jibqa mhux magħruf. Il-parametri ta' farmakokinetika ma nbiddlux b'paroxetine fuq bażi ta' tqabbil mal-passat. Għalhekk jekk paroxetine jingħata flimkien ma' Agenerase u ritonavir, il-metodu rakkomandat huwa ta' titrazzjoni tad-doża ta' paroxetine fuq bażi ta' assessjar kliniku tar-rispons anti-dipressiv. Barra minn

hekk, pazjenti fuq doża stabbli ta' paroxetine li jibdw kura b' Agenerase u ritonavir għandhom ikunu issorveljati għal rispons anti-dipressiv.

Sustanzi ohra: amprenavir jista jgħolli l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' sustanzi ohra. Dawn is-sustanzi jinkludu: clozapine, carbamazepine, cimetidine, dapsone, itraconazole u loratadine.

Xi sustanzi (eż lidocaine (mill-vina) u halofantrine) meta jingħataw ma' Agenerase jista' jikkawżaw reazzjonijiet avversi serji. L-użu flimkien m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Tqala u Treddigh

Tqala: ma hemmx informazzjoni biżżejjed mill-użu ta' amprenavir f' nisa tqal. Studji f'annimali urew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). M'huwiex magħruf ir-riskju potenzjali fil-bniedem.

Din il-medicina għandha tintuża biss fit-tqala wara li jiġu meqjusa bir-reqqa l-vantaġġi u r-riskji li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh: sustanzi relatati ma' amprenavir ġew misjuba fil-halib tal-ġrieden, iżda mhux magħruf jekk amprenavir johroġx fil-halib tal-omm. Studju dwar ir-riproduzzjoni fi ġrieden tqal, li ġew mogħtija amprenavir mill-waqt ta' xhin il-bajda fertilizzata wehlet mal-hajt tal-guf sa żmien it-treddigh, wera li kien hemm tnaqqis fiz-żieda fil-piż tal-frieh. Id-doża fid-demmi tal-ommijiet ġrieden f'dan l-istudju kienet ekwivalenti għal dik li tintlahaq fil-bniedem wara li tingħata doża normali. L-iżvilupp tal-frieh, inkluż il-fertilità u l-hila riproduttiva, ma ġiex affetwat mill-użu ta' amprenavir fl-omm.

Għalhekk huwa rakkomandat li daww l-ommijiet li qegħdin jiehdu Agenerase ma jreddghux lit-trabi tagħhom. Aktar minn hekk ommijiet infettati bl-HIV m'għandhomx ireddghu lit-trabi tagħhom sabiex ma jinxteridx il-vajrus tal-HIV.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issaq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issaq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Saru studji kliniċi dwar is-sigurtà ta' Agenerase, flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra, fl-adulti u fit-tfal li għandhom ta' l-inqas 4 snin. Effetti mhux mixtieqa li dehru ġejjin mill-użu ta' Agenerase kienu sintomi gastro-intestinali, raxx u parasteżija madwar jew ġewwa l-halq. Hafna mill-effetti mhux mixtieqa assoċjati ma' l-użu ta' Agenerase kienu hfief jew moderati u żviluppaw kmieni waqt l-użu, għalkemm rari kienu ta' tfixkil għat-terapija. Il-kawża ta' hafna minn dawn l-effetti ma kienitx ċara jekk kienux ġejjin minhabba Agenerase jew minhabba terapija ohra li kienet qed tingħata fl-istess hin għall-kontroll tal-HIV jew inkella minhabba l-marda nnifisha.

Il-profil tas-sigurtà fit-tfal jixbah lil dik fil-kbar.

Dawn l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzlin fil-lista t'hawn taht skond il-MedDRA body system organ class u skond kemm kienu frekwenti. Il-kategoriji ta' kemm huma frekwenti dawn l-effetti huma kif ġej:

Komuni hafna	$\geq 1/10$
Komuni	$\geq 1/100, < 1/10$
Mhux komuni	$\geq 1/1000, < 1/100$
Rari	$\geq 1/10000, < 1/1000$

Dawn il-kategoriji huma msejsa fuq informazzjoni li ngabret waqt studji kliniċi u minn informazzjoni miġbura wara li l-prodott ġie mpogġi fuq is-suq.

Hafna mill-informazzjoni dwar l-effetti mhux mixtieqa li jissemmev hawn taht ingabret waqt żewġ studji kliniċi (PROAB3001, PROAB3006) li fihom hađu sehem pazjenti li qatt ma kienu ngħataw kura

permezz tal-inibituri protease u li kienu qegħdin jirċievu 1200 mg Agenerase darbtejn kuljum. Din l-informazzjoni tinkludi dawk l-effetti (grad 2-4), li skond l-investigaturi ta' dawn l-istudji, huma ta' min jattribwihom għall-medicina li kienet qed tiġi studjata u li haġu f'aktar minn 1% tal-pazjenti. Hemm inkluż wkoll dawk l-effetti klassifikati bħala *grade 3-4* fl-anormalitajiet tal-laboratorju li tfaċċaw waqt it-trattament. Wiehed għandu jzomm f'moħħu li r-rati ta' l-isfond ta' gruppi li ntuzaw bħala paragun ma ġewx meqjusa.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna: livelli għoljin ta' kolesterol fid-demmm

Komuni: livelli għoljin ta' trigliceridi, livelli għoljin ta' amylase, lipodistrofija, anoressija

Mhux komuni: iperglicemija

Il-livelli għolja ta' trigliceridi u amylase u l-iperglicemija (grade 3-4) kienu l-aktar komuni f'pazjenti li kellhom livelli mhux normali fil-linja bażika.

Żidiet fil-kolesterol kienu ta' intensità ta' grad 3-4.

L-użu fl-istess hin ta' aktar minn medicina wahda antiretrovirali ġie assoċjat ma' lipodistrofija (lipodystrophy) f'pazjenti li huma nfettati bl-HIV. Dan it-taqsim jinkludi telf ta' xaham mill-periferija u ta' xaham ta' taht il-ġilda, zieda ta' xaham intra-addominali u fil-vixxi, ipertrofija tas-sider u zieda ta' xaham dorso-ċervikali (*buffalo hump*).

Is-sintomi tal-lipodistrofija ma kienux daqshekk komuni fl-istudju PROAB3001 li fih kien qed jingħataw amprenavir. Kien hemm każ wiehed biss (*buffalo hump*) irraportat f'113-il pazjent li qatt ma kienu ngħataw kura permezz ta' medicini antiretrovirali u li kienu qed jingħataw amprenavir flimkien ma' lamivudine/zidovudine għal medja ta' madwar 36 ġimgha. Fl-istudju PROAB3006 kien hemm sebà każi (3%), minn total ta' 245 pazjent li kienu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease u li kienu qed jirċievu amprenavir, u 27 (11%) minn 241 pazjent li kienu qed jirċievu indinavir flimkien ma' diversi medicini oħra tat-tip NRTIs għal medja ta' 56 ġimgha ($p < 0.001$).

L-użu fl-istess hin ta' aktar minn medicina wahda antiretrovirali ġie assoċjat ma' anormalitajiet fil-metabolizmu bħal ma huma livelli għoljin ta' trigliceridi u kolesterol, reżistenza għall-insulina, iperglicemija u iperlaktemja (ara 4.4).

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Tibdil tal-burdata, mard dipressiv

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni hafna: Uġigh ta' ras

Komuni: parasteżija madwar jew ġewwa l-halq, roghda, problemi ta' l-irqad

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: Dijarea, dardir, uġigh ta' gass fl-istonku, rimettar

Komuni: Uġigh jew skumdità addominali, sintomi ta' diġestjoni ħazina, ippurgar mahlul

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: livelli għoljin ta' transaminases

Mhux komuni: livelli għoljin ta' bilirubina fid-demmm

Livelli gholjin ta' transeminejżis u livelli gholjin ta' bilirubina fid-demm (grad 3-4) kienu rrapurtati l-aktar f'pazjenti li kellhom livelli mhux normali fil-linja bażika. Kwazi il-pazjenti kollha li kellhom it-testijiet tal-fwied mhux normali kienu nfettati wkoll bil-vajrus ta' l-epatite B jew Ċ.

Disturbi fil-ġilda u fittessuti ta' taht il-ġilda

Komuni hafna:	Raxx
Mhux komuni	Angjoedema
Rari:	Is-sindromu ta' Stevens Johnson

Il-każijiet ta' raxx kienu minn hfief għal moderati u kienu jinkludu eritema jew raxx makulari bl-infafet. Xi whud kienu jinkludu wkoll ħakk. Dawn il-każijiet tfaċċaw fit-tieni ġimgħa tat-terapija iżda spiċċaw wahidhom fi żmien ġimagħtejn mingħajr ma kien hemm bżonn li jitwaqqaf amprenavir. Il-każijiet ta' raxx kienu aktar frekwenti f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu l-amprenavir flimkien ma' l-efavirenz. F'xi pazjenti li kienu jirċievu amprenavir, tfaċċaw effetti mhux mixtieqa tal-ġilda li kienu serji, jew li kienu ta' periklu għal hajjithom.

Disturbi muskolu-skelettriċi u tal-connective tissue

Waqf l-użu ta' inibituri protease, speċjalment fejn kienu qed jingħataw ukoll analogi tan-nukleosajd, kien hemm żieda fis-CPK, uġigh fil-muskoli, *myositis* u *rhabdomyolysis*, għalkemm din ta' l-aħhar kienet rari.

Każijet ta' nekrozi fl-għadam ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIVavvanzat u/jew esponiment għal terapija antiretrovirali kombinata (CART) fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijiex magħrufa. (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni hafna:	Għeja kbira
---------------	-------------

F'pazjenti nfettati b'HIV b'defiċjenza serja ta' l-immunita' fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali (CART), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għal infezzjonijiet mingħajr sintomi jew opportunistiċi residwi (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li kienu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease u li kienu qed jirċievu kapsuli ta' Agenerase 600 mg darbtejn kuljum, flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, 100 mg darbtejn kuljum, it-tip u l-frekwenza ta' l-effetti mhux mixtieqa (grade 2-4) u ta' Grade 3/4 anormalitajiet tal-laboratorju kienu jixxiebh u ma' daw k li tfaċċaw b'Agenerase wahdu, minbarra iż-żieda fil-livell tat-trigliceridi u tas-CPK li kienu ferm komuni fil-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Agenerase u doża baxxa ta' ritonavir.

4.9 Doża eċċessiva

It-tagħrif miġbur fuq l-effett ta' doża eċċessiva ta' Agenerase huwa limitat. F'każ bħal dan il-pazjent għandu jiġi osservat għal effetti tossiċi (ara 4.8) u għandha tingħata kull għajnuna jew trattament meħtieġ. Minhabba li amprenavir huwa l-parti kbira minnu mwahhal mal-proteini tad-dem, l-użu tad-dijalisi sabiex jitbaxxa l-livell ta' amprenavir fid-dem flit għandu użu.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur protease; Kodiċi ATC: JO5A E05

Mekkaniżmu ta' Azzjoni

Amprenavir huwa inibitur kompetitiv ta' l-HIV-1 protease. Amprenavir jintrabat mas-sit attiv tal-protease ta' HIV-1 u b'hekk ma jhallix l-ipproċessar tal-prekursuri virali tal-*polyprotein gag* u *gag-pol*, li tirriżulta fil-formazzjoni ta' partċelli mhux infettivi immaturi tal-vajrus. L-attività antivirali *in vitro* osservata b'fosamprenavir hija minhabba l-preżenza ta' traċċi ta' amprenavir.

Attività antivirali *in vitro*

L-attività antivirali *in vitro* ta' amprenavir giet valutata ma' l-HIV-1 IIIB f'razzez ta' ċelluli limfoblastiċi infettati b'mod akut u b'mod kroniku (MT-4, CEM-CCRF,H9) u f'limfoċiti periferali tad-demmi. Il-50% konċentrazzjoni inibitorja (IC₅₀) ta' amprenavir infirxet minn 0.012 sa 0.08 µM f'ċelluli infettati b'mod akut u kienet 0.41 µM f'ċelluli infettati b'mod kroniku (1 µM=0.50µg/ml). Ir-relazzjoni bejn l-attività *in vitro* anti-HIV-1 ta' amprenavir u l-impediment tar-replikazzjoni ta' HIV-1 fil-bniedem għada ma gietx definita.

Reżistenza

In vitro

Izolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal amprenavir ġew magħżula f'esperimenti serial passage *in vitro*. Suxxettibilità mnaqqsa għal amprenavir giet assoċjata ma' virus li kien żviluppa mutazzjonijiet ta' I50V jew I84V jew V32I+I47V jew I54M.

In vivo

- a) Pazjenti li m'għandhomx esperjenza ART jew PI,

(Nota: Aġenrase mhuwiex approvat f'pazjenti mingħajr esperjenza ART jew PI

Ġew assessjati diversi sistemi ta' kura differenti fil-programmi ta' żvilupp amprenavir/fosamprenavir kemm meta jingħata ma' ritonavir u kemm meta le. Analizi ta' kampjuni ta' fallimenti viroloġiċi f'dawn is-sistemi ta' kura iddefinixxew erba' passagġi ta' reżistenza prinċipali: V32I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Mutazzjonijiet oħra osservati li jistgħu iwasslu għal reżistenza kienu : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, u I93L.

Meta pazjenti mingħajr esperjenza ta' ART ingħataw kura b'dożi approvati bħalissa ta' fosamprenavir/ritonavir, bħal sistemi oħra ta' kura PI imsahhin b'ritonavir, il-mutazzjonijiet deskritti kienu osservati rarament. Sittax mill-434 pazjent mingħajr esperjenza ART li ngħataw fosamprenavir 700mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum f'ESS100732 esperjenzaw falliment viroloġiku sa Ġimgha 48 b'14-il izolat ġenotipat. Tlieta mill-14-il izolat kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza ta' protease. Kienet osservata mutazzjoni ta' reżistenza wahda f'kull wahda mit-tliet izolati rispettivament: K20K/R, I54I/L and I93I/L.

Analizi ġenotipika ta' izolati minn 13 minn 14-il pazjent pedjatriku li wrew falliment viroloġiku fost il-59 pazjent mingħajr esperjenza PI li hađu sehem, urew mudell ta' reżistenza simili ta' daww osservati fl-adulti.

- b) Pazjenti b'esperjenza-PI

Amprenavir

Fl-istudji ta' pazjenti b'esperjenza-PI, PRO30017 (amprenavir 600mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum f'sub-studju A u B bi 80 u 37 pazjent rispettivament), haġġu dawn il-mutazzjonijiet f'pazjenti b'falliment viroloġiku : 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 u I93L/M.

Fosamprenavir

Fl-istudji ta' pazjenti b'esperjenza PI, APV30003 u l-estensjoni tiegħu APV30005 (fosamprenavir 700mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum: n=107; fosamprenavir 1400mg/ritonavir 200mg darba kuljum: (n=105), harġu dawn il-mutazzjonijiet f'pazjenti b'esperjenza ta' falliment viroloġiku matul 96 ġimgħa: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V u L90M.

Fl-istudji pedjatriċi APV20003 u APV29005, 67 pazjent b'esperjenza PI ingħataw fosamprenavir/ritonavir u minn 22 iżolat ta' falliment viroloġiku ġenotipat, disġha pazjenti nstabu li kellhom mutazzjonijiet ta' protease minhabba t-trattament. Il-profilu ta' mutazzjonijiet kienu simili għal dawk deskritti għal adulti b'esperjenza PI trattati b'fosamprenavir / ritonavir.

Analizi bbażata fuq testijiet ta' rezistenza ġenotipika

Jistgħu jintużaw sistemi ta' interpretazzjonijiet ġenotipici biex tagħmel stimi ta' l-attività ta' amprenavir/ritonavir jew fosamprenavir/ritonavir f'suġġetti b'iżolati rezistenti għal PI. L-algoritmu kurrenti (Lulju 2006) ANRS AC-11 għal fosamprenavir/ritonavir jiddefinixxi rezistenza bħala l-preżenza tal-mutazzjonijiet V32I+I47A/V, jew I50V, jew almenu erba' mutazzjonijiet minn: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V u L90M u hija assoċjata ma' zieda fir-rezistenza finotipika għal fosamprenavir ma' ritonavir kif ukoll bħala ċans anqas ta' rispons viroloġiku (rezistenza). Konklużjonijiet dwar ir-rilevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jew ta' disinni ta' mutazzjonijiet jistgħu jiġdiedu b'aktar data, u hu rakkomandat li dejjem tikkonsulta sistemi ta' interpretazzjoni kurrenti biex tanalizza riżultati fuq testijiet ta' rezistenza.

Analizi bbażata fuq testijiet ta' rezistenza fenotipika

Sistemi ta' interpretazzjoni fenotipika validata klinikament tista' tintuża flimkien ma' data ġenotipika biex tagħmel stima ta' l-attività ta' amprenavir / ritonavir jew fosamprenavir / ritonavir f'pazjenti b'iżolati rezistenti għal PI. Kumpaniji dijanjostiċi li jittestjaw ir-rezistenza żviluppaw *cut-offs* kliniċi fenotipici għal FPV/RTV li jistgħu jintużaw biex jinterpretaw riżultati ta' testijiet ta' rezistenza.

Cross resistance

Ġew magħżula iżolati ta' HIV b'suxxetibilità mnaqqsa għal amprenavir waqt esperimenti *serial passage in vitro*. Suxxetibilità mnaqqsa għal amprenavir kienet assoċjata ma' virus li kien żviluppa mutazzjonijiet I50V jew I84V jew V32I+I47V jew I54M. Kull wieħed min dawn l-erba' disinni ġenetiċi assoċjati ma' suxxetibilità mnaqqsa għal amprenavir tipproduċi *cross-resistance* għal ritonavir imma s-suxxetibilità għal indinavir, nelfinavir u saquinavir ġeneralment tibqa. Bhalissa hemm data fuq *cross-resistance* bejn amprenavir u impedituri protease oħra għall-erba' passaġġi ta' rezistenza ta' fosamprenavir, wahedhom jew f'kombinazzjoni ma' mutazzjonijiet oħra. Fuq bażi ta' data minn hamsa u għoxrin pazjent mingħajr esperjenza antiretrovirali li fallaw fuq sistema ta' kura b'fosamprenavir (fejn wieħed minnhom wera rezistenza tal-Linja Bażi għal lopinavir u saquinavir u iehor għal tipranavir), il-passaġġi ta' rezistenza assoċjati ma' amprenavir jipproduċu *cross-resistance* limitata għal atazanavir/ritonavir (tlieta minn 25 iżolat), darunavir/ritonavir (erba' minn 25 iżolat), indinavir/ritonavir (wieħed minn 25 iżolat), lopinavir/ritonavir (tlieta minn 24 iżolat), saquinavir (tlieta minn 24 iżolat) u tipranavir/ritonavir (erba' minn 24 iżolat). Għall-kuntrarju amprenavir jibqa' attiv kontra xi iżolati b'rezistenza għal PI oħra u din l-attività miżmuma tiddependi fuq in-numru u t-tipi ta' mutazzjonijiet ta' rezistenza għal protease li hemm fl-iżolati.

In-numru ta' tibdil importanti li jwasslu għal rezistenza kontra l-inibituri protease jiġdied b'mod sinifikattiv aktar ma ddum tintuża kura bl-inibituri protease li ma tkunx qed tirnexxi. Għalhekk huwa rakkomandat li kull kura li tidher li tkun qed tfalli għandha titwaqqaf sabiex titnaqqas iż-zieda ta' aktar tibdil, li jistgħu jkunu ta' detriment għal kull kura li tista' tingħata wara.

Mhux mistenni li jkun hemm rezistenza misluba bejn amprenavir u inibituri tar-rivers transkriptejż minhabba li l-enzimi involuti huma differenti.

Agenerase m'huwiex rakkomandat għall-użu wahdu, minhabba l-emergenza rapida ta' vajrus rezistenti.

Esperjenza Klinika:

Adulti b'esperjenza PI, kapsuli ta' Agenerase aktar qawwija

L-evidenza ta' effikaċja ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum hija ibbażata fuq studju PRO30017, studju *randomised open-label* fejn pazjenti b'esperjenza PI li esperjenzaw falliment viroloġiku (*viral load* ≥ 1000 kopja/ml) irċewew jew Agenerase (600mg darbtejn kuljum) flimkien ma' ritonavir (100mg darbtejn kuljum) jew inkella analogi tan-nukleosidi (NRTI) jew PI standard ta' kura (SOC), l-aktar magħmul aktar qawwi b'doża baxxa ta' RTV.

Mija u tlieta u sittin (163) pazjent b'virus sensitiv għal Agenerase, almenu PI iehor, u almenu NRTI iehor kienu inklużi fl-istudju sekondarju ta' PRO30017. L-analizi primarja assessjat in-nuqqas ta' inferjorità ta' APV/r għall-grupp SOC PI meta mqabbla ma' bidla mill-linja bażi mwiežna skond il-hin (AAUCMB) f'*viral load* fil-plażma (HIV-1 RNA) f'gimgha 16 meta jintuża margni ta' nuqqas ta' inferjorità ta' 0.4 log₁₀ kopji/ml.

Riżultati f'gimgha 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Differenza fil-kura
<i>Karatteristiċi tal-linja bażi</i>			
Medja ta' HIV-1 RNA (kopji log ₁₀ /ml) (sensiela)	4.11 (2.51–5.97)	4.10 (2.34–6.07)	
Medja ta' CD4 (cells/ml) (sensiela)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Numri ta' PI meħuda qabel [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Numru medja ta' mutazzjonijiet primarji PI	1.0 (range 0-2)	1.0 (range 0-2)	
Numru ta' NRTI meħuda qabel [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Outcomes^a</i>			
Medja fil-plażma ta' HIV-1 RNA AAUCMB (kopji log ₁₀ /ml)	– 1.315	– 1.343	0.043 ^b (–0.250, 0.335) ^c
HIV-1 RNA anqas minn 400 kopja/ml (%) fil-plażma	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Intent To Treat Populazzjoni (Esposta): Analizi osservata

^b Differenza medja stratifikata

^c 95% confidence interval

¹ Il-mutazzjonijiet primarji kienu definiti mill-IAS USA fiż-żmien ta' l-analiżi originali, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Tfal trattati hafna minn qabel, Agenerase mhux aktar qawwi

L-evidenza ta' effikaċja ta' Agenerase mhux aktar qawwi kienet ibbażata fuq żewġ studji kliniċi mhux ikkontrollati b'288 tifel u tifla ta' bejn is-2 u t-18 il-sena infettati bl-HIV, li 152 minnhom kellhom esperjenza PI. L-istudji evalwaw is-soluzzjoni orali u kapsuli ta' Agenerase f'dożi ta' 15mg/kg tliet darbiet kuljum, 20mg/kg tliet darbiet kuljum, 20mg/kg darbtejn kuljum u 22.5mg/kg darbtejn kuljum għalkemm il-maġġoranza ingħataw 20mg/kg darbtejn kuljum. Dawk li kellhom almenu 13 il-sena u li kienu jiżnu almenu 50kg irċewew 1200mg Agenerase darbtejn kuljum. Ma ingħatatx doża baxxa ta' ritonavir flimkien u l-maġġoranza tas-sugġetti b'esperjenza PI kellhom esponiment minn qabel għal almenu wiehed (78%) jew tnejn (42%) tal-NRTI li ingħataw flimkien ma' Agenerase. F'gimha 48, bejn wiehed u iehor 25% ta' dawk irreġistrati kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta' <10,000 kopji/ml u 9% kellhom <400 kopji/ml b'bidla medja mill-linja bażi ta' ċelluli CD4+ ta' 26 ċellula/mm³ (n=74).

Fuq bażi ta' din l-informazzjoni, għandha tingħata konsiderazzjoni bir-reqqa lill-benefiċċju mistenni ta' Agenerase mhux qawwi meta tkun qed tintgħażel l-aħjar kura għal tfal b'esperjenza PI.

Ma hemmx informazzjoni fuq l-effikaċja ta' Agenerase aktar qawwi fit-tfal.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment: wara li jingħata mill-halq, amprenavir jiġi assorbit malajr u tajjeb hafna. Il-bijodisponibilità mhux magħrufa minhabba li ma teżistix preparazzjoni mediċinali li hija tajba sabiex tintuża għal ġol-vini. Madwar 90% ta' doża ta' amprenavir immarkat b'mod radjologiku giet misjuba fl-awrina u fl-iskart tal-ġisem primarjament bħala metaboliti ta' amprenavir. Wara li jingħata mill-halq, il-hin intermedju (t_{max}) sakemm tintlaħaq l-għola konċentrazzjoni ta' amprenavir fis-serum huwa ta' madwar siegħa sa sagħtejn għall-kapsuli u ta' madwar nofs siegħa sa siegħa fil-każ tas-soluzzjoni orali. Livell għoli iehor jintlaħaq wara madwar għaxra sa tnax-il siegħa u dan jista' jiġri minhabba dewmien fl-assorbiment jew minhabba ċirkolazzjoni enteroepatika.

Meta jingħataw dozi terapewtiċi (1200 mg darbtejn kuljum), il-valur intermedju tal-konċentrazzjoni fi stat stabbli massima ($C_{max,ss}$) tal-kapsuli huwa ta' 5.36 µg/ml (0.92-9.81) filwaqt li dak tal-konċentrazzjoni fi stat stabbli minima ($C_{min,ss}$) huwa ta' 0.28 µg/ml (0.12-0.51). Il-valur intermedju tal-AUC fuq perjodu ta' 12-il siegħa huwa ta' 18.46 µg.h/ml (3.02-32.95). Instab li l-kapsuli tal-50 mg u dawk tal-150 mg huma bijoekwivalenti. Il-bijodisponibilità totali tas-soluzzjoni orali meta mogħtija fl-istess doża hija inqas minn dik tal-kapsuli. Fil-fatt l-AUC u C_{max} huma madwar 14% u 19% anqas rispettivament (ara 4.2).

Kien hemm zieda fl-AUC u C_{min} ta' amprenavir ta' madwar 64% u 508% rispettivament, filwaqt li C_{max} naqas b'madwar 30% meta ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) kien mogħti ma' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum). Dan meta pparagunat ma' livelli milhuqa wara doża ta' 1200 mg ta' amprenavir darbtejn kuljum.

Filwaqt li meta amprenavir jingħata ma' l-ikel jkun hemm tnaqqis ta' 25% fl-AUC, ma jkun hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjoni ta' amprenavir wara 12-il siegħa minn xhin tkun ingħatat id-doża (C_{12}). Għalkemm l-ikel itellef l-ammont u r-rata ta' assorbiment, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjoni fi stat stabbli fl-izjed punt baxx ($C_{min,ss}$) meta gie mehud l-ikel.

Distribuzzjoni: il-volum ta' distribuzzjoni hekk kif jidher, huwa ta' madwar 430 litru (6 l/kg jekk tiehu piż tal-ġisem ta' 70kg). Dan il-valur jissuggerixxi li l-volum ta' distribuzzjoni huwa akbar, b'amprenavir jinfirx fit-tessuti tal-ġisem lil hinn sewwa miċ-ċirkolazzjoni ġenerali. Il-konċentrazzjoni ta' amprenavir fil-fluwidu ċerebrospinali hija inqas minn 1% ta' dik fil-plażma.

Fi studji *in vitro*, il-kwantità ta' amprenavir li tehel mal-proteini tad-demmm hija ta' madwar 90%. Amprenavir huwa l-biċċa l-kbira mwahhal ma' *alpha-1-acid glycoprotein* (AAG), iżda xi ftit minnu jehel ukoll ma' l-albumina. Gie muri li l-konċentrazzjoni ta' l-AAG naqset waqt kura bil-medicini antiretrovirali. Dan iċ-ċaqliq iġib miegħu tnaqqis fil-konċentrazzjoni totali fil-plażma tas-sustanza attiva, iżda x'aktarx li l-kwantità ta' amprenavir mhux imwahhal, li huwa l-forma attiva, ma tinbidilx. Għalkemm il-konċentrazzjoni assoluta tas-sustanza attiva mhux imwahhla tibqa kostanti, il-kwantità tas-sustanza attiva mhux imwahhla tvarja skond kif tkun il-konċentrazzjoni totali tas-sustanza attiva fl-istat fiss u kif tinbidel mis- $C_{max,ss}$ sa $C_{min,ss}$ tul il-hin li jgħaddi wara li tinghata d-doża. Dan iwassal sabiex ikun hemm ċaqliq fil-volum ta' distribuzzjoni apparenti tas-sustanza attiva kollha, iżda il-volum ta' distribuzzjoni tas-sustanza attiva mhux imwahhla ma jinbidilx.

Ma ġewx osservati reazzjonijiet klinikament importanti ma' medicini ohra li huma l-biċċa l-kbira mwahhla ma' l-AAG u li jistgħu jikkawżaw problemi minhabba li xi medicina tista' taqlà lill-ohra minn ma' din il-proteina. Għalhekk ftit hemm probabbiltà li jseħhu reazzjonijiet mhux mixtieqa bejn amprenavir u medicini ohra minhabba ċaqliq ta' wiehed lil iehor minn fuq il-proteini tad-demmm.

Metaboliżmu: amprenavir huwa l-biċċa l-kbira metabolizzat fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispicċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 3%. Il-mod prinċipali ta' kif isehh dan il-metaboliżmu huwa permezz ta' l-enzima CYP3A4 taċ-ċitokromju P450. Amprenavir huwa substrat u inibitur ta' CYP3A4. Għalhekk medicini li huma stimulant, inibituri jew substrati ta' CYP3A4 għandhom jintużaw b'attenzjoni kbira meta jinghataw flimkien ma' Agenerase (ara 4.3, 4.4, 4.5).

Eliminazzjoni: il-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' amprenavir mill-plażma tvarja bejn 7.1 għal 10.6 siegħat. Il-half-life ta' amprenavir fil-plażma tiżdied meta l-kapsuli ta' Agenerase jinghataw flimkien ma' ritonavir. Wara li ngħataw aktar minn doża wahda ta' amprenavir permezz tal-halq (1200 mg darbtejn kuljum), ma kienx hemm akkumulazzjoni kbira tas-sustanza attiva. Ir-rotta ta' mnejn jiġi eliminat mill-ġisem amprenavir huwa permezz ta' metaboliżmu fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispicċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 3%. Il-forom kollha li jirrizultaw wara l-metaboliżmu u l-amprenavir li jibqa mhux metabolizzat jagħmlu tajjeb għal madwar 14% tad-doża ta' amprenavir li tkun ingħatat u li tkun spicċat fl-awrina, u għal madwar 75% fil-hmieg.

Każijiet speċjali:

Użu fit-tfal: il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir fit-tfal (minn erba' snin 'il fuq) jixbħu lil daww fil-kbar. Doži ta' 20 milligramma/kg darbtejn kuljum u ta' 15 milligramma/kg tliet darbtejn kuljum ta' kapsuli ta' Agenerase kienu jixbħu hafna d-doża ta' 1200 mg darbtejn kuljum fil-kbar għaliex jipprovd u bejn wiehed u iehor l-istess livell ta' amprenavir. L-ammont ta' kemm l-amprenavir jinfirx madwar il-ġisem huwa ta' 14% inqas meta jittiehed bħala soluzzjoni orali milli bħala kapsuli. Għalhekk, il-kapsuli ta' Agenerase u s-soluzzjoni orali ta' Agenerase ma jistgħux jiġu mibdula ma' xulxin fuq bażi ta' milligramma għal milligramma.

Użu fix-xjuħ: il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir ma' ġewx studjati f'pazjenti li l-età tagħhom hija minn 65 sena 'il fuq.

Indeboliment tal-Kliwi: ma sarux studji partikulari fuq nies li għandhom hsara fil-kliwi. Inqas minn 3% tad-doża effettiva ta' amprenavir tispicċa fl-awrina mingħajr ma tinbidel. L-impatt li tħalli hsara fil-kliwi fuq l-eliminazzjoni ta' amprenavir għandu jkun mill-inqas u għalhekk ma jkunx hemm il-htieġa ta' xi ċaqliq fid-doża fil-bidu tal-kura. L-ammont ta' kemm jitneħħa ritonavir permezz tal-kliwi huwa żgħir hafna; għalhekk l-impatt li tħalli hsara fil-kliwi fuq l-eliminazzjoni ta' amprenavir u ritonavir għandu jkun mill-inqas.

Indeboliment tal-Fwied: hsara moderata jew serja fil-fwied iġġib bidla sinjifikanti fil-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir. L-AUC żdied b'madwar tliet darbtejn aktar f'daww il-pazjenti li kellhom hsara moderata filwaqt li f'daww li kellhom hsara serja żdied b'erba darbtejn aktar. L-ammont ta' clearance naqas ukoll bl-istess mod bħal AUC. Għalhekk f'pazjenti bħal dawn id-doża għandha

titnaqqas (ara 4.2). Din id-doża għandha tipprovdi livelli ta' amprenavir fil-plażma jixbhu lil daww milhuqa f'individwi b'saħħithom li jirċievu 1200 mg darbtejn kuljum mingħajr ritonavir.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studji fit-tul li saru fil-ġrieden u fil-firien sabiex jiġi muri jekk amprenavir huwiex karċinoġenu, instabu tumuri beninni tat-tip adenoma fiċ-ċelluli tal-fwied ta' l-irġiel. Dan seħħ meta kien hemm livelli ta' medicina li kienu għal darbtejn aktar (fil-ġrieden) u għal 3.8 darbiet aktar (fil-firien) minn daww li jintlahqu fil-bnedmin meta jiġu mogħtija 1200 mg darbtejn kuljum ta' amprenavir waħdu. Fil-ġrieden irġiel seħħ tibdil fil-foci taċ-ċelluli tal-fwied meta nġhataw doża li kienet ta' l-anqas darbtejn aktar minn dik normali fil-bnedmin.

Kien hemm inċidenza akbar ta' karċinoma taċ-ċelluli tal-fwied fil-gruppi kollha ta' ġrieden irġiel li nġhataw amprenavir. Iżda din iż-żieda ma' ġietx mitqiesa bħala waħda importanti u statistikament differenti meta mqabbla ma' gruppi oħra ta' ġrieden irġiel li kienu qed jintużaw bħala kontroll. Il-proċess ta' kif jiżviluppaw dawn it-tumuri fil-fwied ma ġiex spjegat u lanqas ma huwa ċert jekk dawn għandhom importanza għall-bniedem. Mit-tagħrif miġbur mill-istudju fil-bniedem, kemm dak miġbur mill-istudji kliniċi kif ukoll minn dak miġbur wara li l-medicina ġiet introdotta fis-suq, ma jidherx li dawn is-sejbiet huma ta' mportanza fl-użu kliniku.

Ma' nstabx li amprenavir jikkawża tibdil ġenetiku jew jagħmel ħsara lill-ġeni meta saru numru ta' analiżi *in vivo* u *in vitro* li kienu jaraw jekk jikkawżax ħsara ġenetika. Dawn kienu jinkludu *bacterial reverse mutation (Ames Test)*, tumuri malinni fil-glandola limfatika tal-ġrieden, *rat micronucleus* u *chromosome aberration* fil-limfoċiti umani.

Fi studji tossikoloġiċi li saru f'annimali adulti s-sejbiet li saru u li huma ta' importanza klinika kienu kważi kollha problemi tal-fwied u gastro-intestinali. L-effetti tossiċi fil-fwied kienu jikkonsistu f'żieda fl-enzimi tal-fwied, zidiet fil-piż tal-fwied u effetti oħra mikroskopiċi bħal nekrozi fiċ-ċelluli tal-fwied. Wiehed jista' joqgħod attent għal din it-tossiċità fil-fwied kif ukoll jinduna biha waqt l-użu kliniku. Dan jista' jsir billi jiġu mkejla l-AST, l-ALT u l-attività ta' *alkaline phosphatase*. Madankollu qatt ma' ġie muri li seħħet xi ħsara importanti fil-fwied f'daww il-pazjenti li ġew ikkurati waqt l-istudji kliniċi, kemm waqt l-użu ta' Agenerase kif ukoll wara li dan ġie mwaqqaf.

Il-fertilità qatt ma sarilha ħsara permezz ta' amprenavir.

Fl-istudji li saru fl-annimali ma kienx hemm tossiċità lokalizzata jew potenzjal għal sensibilizzazzjoni, għalkemm kien sinjali ta' irritazzjoni fl-ġhajnejn tal-fniek.

Fi studji tossikoloġiċi li saru f'annimali żgħar, li ġew mogħtija l-medicina minn meta kellhom erbat'ijiem, kien hemm mortalità għolja kemm f'daww l-annimali li kienu qed jintużaw bħala kontroll kif ukoll f'daww li kienu qed jingħataw amprenavir. Dawn is-sejbiet juru li annimali żgħar ikunu għadhom ma żviluppawx għal kollox il-metaboliżmu tagħhom, li permezz tiegħu jkunu jistgħu ineħhu mill-ġisem amprenavir jew xi parti oħra kimika tal-formulazzjoni (bħal propylene glycol, PEG 400). Madankollu ma' jistax jiġi eskluż li seta' kien hemm reazzjoni anafilattika għal PEG 400. Fi studji kliniċi għadu ma' ġiex stabbilit kemm huwa ta' periklu u effikaċi l-użu ta' amprenavir fi tfal taħt l-erba snin.

Fi ġrieden, fniek u firien tqal ma' kienx hemm effetti kbar fuq il-fetu. Madankollu, meta l-livelli tal-medicina fil-plażma kienu baxxi mhux hażin (fil-fniek) jew ftit li xejn oghla (fil-firien), minn daww mistennija wara li tingħata doża normali fil-bniedem, seħħew xi tibdiliet żgħar, bħal ma' huma titwil fil-glandola tat-timu u xi varjazzjonijiet fl-istruttura ta' l-iskelettru. Dawn jindikaw li kien hemm dewmien fl-iżvilupp. Kien misjub li kien hemm zieda fil-piż tal-plaċenta fil-fenek u fil-far, li kienet marbuta skond ma' kemm tkun id-doża mogħtija. Dan juri li jista' jkun hemm effett fuq il-funzjoni tal-plaċenta. Għalhekk huwa rakkomandat li nisa li għad jista' jkollhom it-tfal u li qed jieħdu Agenerase għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qoxra tal-kapsula:

gelatin,
glycerol,
tahlita likwida ta' d-sorbitol u sorbitans,
titanium dioxide,
red printing ink.

Kontenut tal-kapsula:

d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propylene glycol.

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun jew tnejn magħmula mil-propilin ta' densità għolja (HDPE), kull wieħed fih 240 kapsula l-wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ottubru 2000

Data ta' l-aħħar tiġdid: 17 ta' Novembru 2005

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Agenerase 15 mg/ml, soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Soluzzjoni orali ta' Agenerase li fiha 15 mg/ml ta' amprenavir.

Sustanzi mhux attivi:

Għal lista shiha ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Is-soluzzjoni orali hija ta' lewn ċar tagħti fl-isfar u għandha toġhma ta' għeneb, *bubblegum* u peppermint.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase, flimkien ma' mediċini oħrajn li huma antiretrovirali, tintuża fil-kura ta' adulti u tfal il-fuq minn erba' snin li huma infettati bl-HIV-1 u li jkunu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease. L-għażla ta' amprenavir tiddependi fuq it-testijiet tar-reżistenza ta' l-individwu għall-vajrus u fuq l-istorja tal-kura tal-pazjent (ara 5.1).

Ma ġiex muri li s-soluzzjoni orali ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir huwa ta' benefiċċju la f'dawk il-pazjenti li m'għandhomx esperjenza PI u lanqas f'dawk li għandhom esperjenza PI.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tiġi mibdija minn tabib li għandu esperjenza fil-qasam tal-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV.

L-importanza li l-pazjenti kollha jobdu eżatt il-mod ta' kif jieħdu l-mediċina hekk kif ordnati mit-tabib trid tiġi enfasizzata.

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase għandha tittiehed mill-halq u tistà tittiehed kemm ma' l-ikel kif ukoll waħidha.

Agenerase huwa disponibbli wkoll bħala kapsuli. Amprenavir huwa 14% inqas bijodisponibbli meta jittiehed bħala soluzzjoni orali milli bħala kapsuli. Għalhekk, il-kapsuli rotob ta' Agenerase u s-soluzzjoni orali ta' Agenerase ma jistgħux jiġu mibdula ma' xulxin fuq bazi ta' milligramma għal milligramma (ara 5.2).

Hekk kif il-pazjent ikun jistà jibla il-kapsuli ta' Agenerase huwa għandu jieqaf milli jkompli jiehu is-soluzzjoni orali (ara 4.4).

Pazjenti minn 4 snin 'il fuq li ma jistgħux jibilghu l-kapsuli ta' Agenerase: id-doża rakkomandata ta' soluzzjoni orali ta' Agenerase hija ta' 17 mg (1.1 ml) kull kilogramm tliet darbiet kuljum, flimkien

ma' mediċini antiretrovirali ohra, minghajr ma tinqabeż id-doża totali ta' 2800 mg kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Il-proprietajiet farmakokinetiċi marbutin ma' l-użu ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jew inibituri protease ohra ma' gewx valutati fit-tfal. Billi m'hemmx doża li tistà tigi rakkomandata meta jintużaw flimkien is-soluzzjoni orali ta' Agenerase u doża baxxa ta' ritonavir, din it-tahlita m'għandiex tintuża f'dawn il-pazjenti.

Tfal taħt l-4 snin: l-użu tas-soluzzjoni orali ta' Agenerase fi tfal taħt l-4 snin huwa kontra-indikat (ara 4.3 u 5.3).

Anzjani: il-proprietajiet farmakokinetiċi, l-effikaċja u s-sigurtà marbutin ma' l-użu ta' Agenerase ma' gewx studjati f'pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena (ara 5.2).

Indeboliment tal-Kliwi: għalkemm m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża ta' amprenavir, is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hija kontra-indikata f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-kliwi (ara 4.3).

Indeboliment tal-fwied: is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hija kontra-indikata f'pazjenti li jbatu minn ħsara jew insuffiċjenza tal-fwied (ara 4.3) (ara l-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor tal-kapsuli ta' Agenerase għal informazzjoni fuq kif għandek tippreskrivi)

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi u għal xi sustanzi mhux attivi

Minhabba r-riskju ta' tossiċità li jeżisti kawża ta' l-ammont għoli ta' *propylene glycol*, li huwa sustanza mhux attiva, is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hija kontra-indikata fi tfal li għandhom inqas minn 4 snin, f'nisa tqal, f'pazjenti li jbatu minn ħsara jew insuffiċjenza tal-fwied jew insuffiċjenza tal-kliwi. Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hija kontra-indikata wkoll f'dawk il-pazjenti li qed jiehdu kura permezz ta' disulfiram jew mediċini ohra li jnaqqsu il-metaboliżmu ta' l-alkohol (eż. metronidazole) u preparazzjonijiet ohra li fihom l-alkohol (eż. soluzzjoni orali ta' ritonavir) jew aktar *propylene glycol* (ara 4.4 u 5.1).

Agenerase m'għandux jiġi mogħti ma' mediċini li għandhom meded terapewtiċi doġoq u li huma substrati taċ-citokromju P450 3A4 (CYP3A4). It-tehid flimkien jista' jirriżulta f'inibizzjoni kompetitiva tal-metaboliżmu ta' dawn il-mediċini, li jista' jwassal għal possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi li huma serji jew li jpoġġu l-ħajja tal-pazjent f'periklu, bħal aritmija kardijaka (eż. amiodarone, bepridil, quinidine, terfenadine, astemizole, cisapride, pimoziide) dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul (eż. triazolam mill-ħalq u midazolam mill-ħalq (ara sezzjoni 4.5 għal kawtela ta' kif tuża midazolam fil-vina) jew vaspazmu periferali jew iskemija u iskemija ta' tessuti ohra tal-ġisem, inkluż iskemija ċerebrali jew mijokardjali (eż. derivati ta' *ergot*).

Il-kumbinazzjoni ta' rifampicin u Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.5)

Sustanzi mediċinali ppreparati mill-ħxejjex li fihom Fexfiexa tar-raba' (*Hypericum perforatum*) m'għandhomx jintużaw fl-istess waqt li qed jintuża amprenavir minhabba r-riskju ta' tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma u fl-effetti kliniċi ta' amprenavir (ara 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li Agenerase, jew kull xorta ta' terapija antiretrovirali li teżisti bħalissa, ma tistax tfejjaq l-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi jew kumplikazzjonijiet ohra marbuta ma' l-HIV.

Bħalissa, l-ebda terapija antiretrovirali ma giet ippruvata li tnaqqas ir-riskju tat-tixrid tal-HIV permezz ta' kuntatti sesswali jew permezz tad-demmi. Kull prekawzjoni possibbli għandha tibqa' tittiehed.

Fuq it-tagħrif farmakodinamiku li jeżisti bħalissa, amprenavir għandu dejjem jintuża flimkien ma' ta' l-anqas żewġ mediċini antiretrovirali oħra. Meta dan jingħata wahdu malajr jitfaċċa vajrus reżistenti (ara 5.1).

Mard tal-Fwied: ir-rotta principali tal-metabolizmu ta' amprenavir u ta' *propylene glycol* hija permezz tal-fwied. Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hija kontra-indikata f'pazjenti li jbatu minn indeboliment jew insuffiċjenza tal-fwied (ara 4.3).

Pazjenti li jkunu qed jieħdu is-soluzzjoni orali ta' Agenerase, l-aktar dawk li jbatu minn ħsara fil-kliewi jew dawk li għandhom il-kapaċità li jimmetabolizzaw *propylene glycol* imnaqqs (eż. dawk ta' nisel Asjatiku), għandhom jiġu osservati għal xi reazzjonijiet avversi kawża ta' l-ammont għoli ta' *propylene glycol* (550 mg/ml). Dawn jistgħu jinkludu attakki ta' puplesija, sturdament, takikardija, *hyperosmolarity*, aċidożi lattika, tossiċità tal-kliewi u emolisi. Għal informazzjoni dwar pazjenti li jsofru minn insuffiċjenza tal-kliewi, indeboliment jew insuffiċjenza tal-fwied, tfal u nisa tqal ara 4.3. L-użu fl-istess waqt tas-soluzzjoni orali ta' Agenerase ma' disulfiram jew mediċini oħra li jnaqqsu il-metabolizmu ta' l-alkohol (eż. metronidazole) u preparazzjonijiet oħra li fihom l-alkohol (eż. soluzzjoni orali ta' ritonavir) jew aktar *propylene glycol* huwa kontra-indikat (ara 4.3 u 4.5).

Prodotti mediċinali - interazzjonijiet

Mhuwix rakkomandat l-użu ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir u fluticasone u glukokortikoidi oħra li jiġu mmetabolizzati minn CYP3A4 sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura mhuwix akbar mir-riskju ta' l-effetti tal-kortikosteroidi fid-demm, li jinkludi is-sindromu ta' Cushing u trażżin tal-glandola adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Il-mediċini lovastatin u simvastatin, li jinibixxu l'HMG-CoA reductase, jiddependu hafna fuq CYP3A4 biex jiġu metabolizzati; għalhekk l-użu tagħhom fl-istess waqt ma' Agenerase m'hux rakkomandat minhabba riskju kbir ta' mijopatija, inkluż *rhabdomyolysis*. Għandha tingħata attenzjoni meta Agenerase jiġi wżat fl-istess hin ma' atorvastatin, li jiġi metabolizzat ukoll mis-CYP3A4, għalkemm fi kwantità iżgħar. F'każ bħal dan doża iżgħar ta' atorvastatin għandha tiġi kkunsidrata. Jekk ikun hemm bżonn l-użu ta' mediċina li tinibixxi l'HMG-CoA reductase, wiehed għandu juża pravastatin jew fluvastatin (ara 4.5).

F'dawk il-każi fejn qegħdin jintużaw mediċini li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet avversi li huma serji jew li jpoġġu l-hajja tal-pazjent f'periklu, bħal carbamazepine, phenobarbital, tricyclic antidepressants, quinidine u warfarin (wiehed għandu josserva l-*International Normalised Ratio*), wiehed għandu jżomm il-koncentrazzjoni taht osservazzjoni; dan għandu jwassal biex ikun hemm tnaqqis fir-riskju li jiżviluppaw problemi relatati mas-sigurtà meta jingħataw dawn il-mediċini fl-istess hin.

Mhuwix rakkomandat l-użu ta' Agenerase flimkien ma' halofantrine jew lidocaine (sistemiku) (ara sezzjoni 4.5)

Antikonvulżivi (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) għandhom jintużaw b'kawtela. Agenerase jista' jkun anqas effettiv minhabba konċentrazzjonijiet fil-plażma anqas f'pazjenti li qed jieħdu dawn il-prodotti mediċinali flimkien (ara sezzjoni 4.5)

Hija rakkomandata osservazzjoni tal-konċentrazzjoni terapewtika għall-prodotti mediċinali li jrażżnu l-immunità (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin) meta jingħataw flimkien ma' Agenerase (ara sezzjoni 4.5).

Hi rakkomandata l-kawtela meta Agenerase jintuża flimkien ma' inibituri ta' PDE5 (eż sildenafil u vardenafil) (ara sezzjoni 4.5)

Hi rakkomandata l-kawtela meta Agenerase jintuża flimkien ma' delavirdine (ara sezzjoni 4.5).

Hu rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' rifabutin ta' almenu 50% meta jingħata flimkien ma' Agenerase. Meta ritonavir jingħata miegħu jista' jkun hemm bżonn aktar tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Minhabba r-riskju ta' interazzjonijiet metabolici meta jinghataw ma' amprenavir, l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali tista' tinbidel, izda m'hemm taghrif biżżejjed biex wiehed jkun jista' jibassar x'tip ta' effetti dawn jistghu jkunu. Ghalhekk ghandhom jinstabu mezzi ohra ta' kontraċezzjoni ohra li wiehed jista' joqghod fuqhom f'dawk in-nisa li ghad jista' jkollhom it-tfal (ara 4.5).

Meta jigu moghtija flimkien amprenavir u methadone jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' *methadone* fid-demm. Ghalhekk meta dawn jigu moghtija flimkien, il-pazjenti ghandhom jigu osservati ghas-sindromu ta' astinenza mill *opiate*, speċjalment jekk tkun inghatat doza baxxa ta' ritonavir. Bhalissa ma tistax tinghata informazzjoni dwar tibdil fid-doza ta' amprenavir meta dan jigi moghti fl-istess hin mall-*methadone*.

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase fiha il-vitamina E (46 IU/ml) u ghalhekk huwa rakkomandat li m'ghandiex tinghata aktar vitamina E.

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase fiha 1mg potassium kull ml. Dan ghandu jigi kkunsidrat meta jinghata lil pazjenti b'funzjoni mnaqqsa tal-kliwi jew pazjenti fuq dieta kkontrollata ta' potassium.

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase fiha wkoll 4mg ta' sodium kull ml. Dan ghandu jigi kkunsidrat meta jinghata lil pazjenti fuq dieta kkontrollata ta' sodium.

Raxx/effetti fuq il-gilda:

Hafna pazjenti li jsufu minn raxx hafif jew moderat jistghu jibqghu jiehdu Agenerase. Jistghu jintuzaw antiistaminiċi adattati (eż. *cetirizine dihydrochloride*) sabiex itaffu l-hakk u jhaffu l-fejqan mir-raxx. Agenerase ghandu jigi mwaqqaf ghal dejjem jekk ir-raxx ikun akkompanjat minn sintomi fil-gisem kollu, sintomi allergici jew involviment tal-mukoza (ara 4.8).

Iperglicemija

Kazijiet godda ta' dijabete, iperglicemija jew tahrir ta' kazi ezistenti ta' dijabete gew irrapurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali, inkluż bl-inibituri protease. F'xi whud minn dawn, l-iperiglicemija kienet severa u f'xi kazi kienet assoċjata ma' *ketoacidosis*. Hafna mill-pazjenti kellhom kundizzjonijiet ta' mard mhux daqshekk ċari, fejn xi whud kellhom bżonn terapija b'medicini li kienu maghrufa li jistghu jikkawżaw id-dijabete jew l-iperiglicemija. Ghandu jsir test tal-livell taz-zokkor fid-demm qabel ma tinbeda kura b'Agenerase u f'intervalli perjodiċi waqt il-kura.

Lipodistrofija

It-terapija kombinata antiretrovirali giet assoċjata ma' lipodistrofija (*lipodystrophy*) ta' dawk il-pazjenti infettati bl-HIV. Fil-preżent mhux maghruf x'jistghu jkunu il-konsegwenzi fit-tul ta' dan il-proċess. It-taghrif dwar dan il-proċess ghadu mhux komplut. Teżisti ipoteżi dwar rabta possibli bejn il-*visceral lipomatosis*, l-inibituri protease, il-*lipoatrophy* u inibituri tan-nukleosajd tar-rivers transkripteż (NRTIs). Riskju oghla ta' *lipodystrophy* huwa assoċjat ma' fatturi individwali bhal età kbira, u ma' fatturi li ghandhom x'jaqsmu mal-medicina bhal ma huma terapija antiretrovirali li tkun ilha ghaddejja ghal żmien twil u problemi metabolici li jirriżultaw minn dan kollu. Waqt il-viżta l-pazjent ghandu jigi eżaminat ghal sinjali fiziċi li juru li hemm minn dan it-taqsim mod iehor tax-xaham tal-gisem.

Elevazzjonijiet fil-livelli tax-xaham

Kura b'amprenavir irriżultat f'żidiet fil-koncentrazzjoni ta' trigliceridi u kolesterol. Ghandhom isiru testijiet ta' trigliceridi u kolesterol qabel ma tinbeda kura b'Agenerase u f'intervalli perjodiċi waqt il-kura, ara sezzjoni 4.8.

Il-mard fil-metabolizmu tal-lipidi ghandu jigi kkontrollat skond il-bżonn.

Pazjenti li jbatu minn emofilja

F'pazjenti li jbatu mill-emofilja tip A u B, u li kienu jiehdu l-inibituri protease, ġew irrapportati każijiet fejn kien hemm żieda fil-fsada u li kienu jinkludu ematomi spontaġġi fil-ġilda u *haemarthroses*. Xi whud minn dawn il-pazjenti inghataw aktar factor VIII. F'aktar minn nofs il-każi li ġew irrapportati, l-użu tal-inibituri protease tkompla jew inkella reġa ġie mibdi. Ġie mahsub li jista' jkun hemm rabta kawżali, għalkemm il-mod ta' kif dan seta' seħħ ma' setax jiġi spjegat. Huwa għalhekk li pazjenti li jbatu mill-emofilja għandhom jiġu avżati li jista' jkun hemm possibiltà ta' żieda fil-fsada.

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immuni:

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi asintomatiċi jew residwali li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji jew li sintomi jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali lokali jew mifruxa, u pulmonite b'*Pneumocystis carinii*. Kull sintomi ta' nfammazzjoni għandhom ikunu evalwati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn.

Ostejonekrozi:

Għalkemm il-kawża tista' tkun minhabba ħafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni qawwiya, indiċi oġġla ta' piż tal-ġisem), każijiet ta' ostejonekrozi nstabu li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'HIV avvanzat u/jew użu ta' terapija antiretrovirali kombinata (TARK) fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh jew *egħbusija* fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Amprenavir u ritonavir fil-biċċa l-kbira jiġu metabolizzati fil-fwied minn CYP3A4. Għalhekk daww il-mediċini li jghaddu minn dan l-istess proċess jew li jhallu xi effett fuq l-attività ta' CYP3A4, jistgħu jikkawżaw tibdil fil-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir. Bl-istess raġuni, amprenavir jista' jhalli l-effett fuq il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' mediċini oħra li bħalu jghaddu minn dan l-istess proċess.

Assoċjazzjonijiet kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

Is-sustanzi li jaġixxi fuqhom CYP3A4 b'*therapeutic index* zġħir Agenerase m'għandux jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali b'marginu terapewtiku dejjaq li fihom sustanzi attivi li jaġixxi fuqhom cytochrome P4503A4 (CYP3A4). Meta jinghataw flimkien dan jista' jwassal għal inibizzjoni kompetitiva tal-metabolizmu ta' dawn is-sustanzi attivi u b'hekk iżid il-livell tagħhom fil-plażma u jwassal għal reazzjonijiet avversi serji u / jew ta' periklu għas-saħħa bħal aritmja tal-qalb (eż amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, pimozone, quinidine, terfenadine) jew spażmu ta' l-arterji periferali jew iskemja (eż ergotamine, dihydroergotamine).

Is-sustanzi li jaġixxi fuqhom CYP2D6 b'*therapeutic index* zġħir Agenerase ma' ritonavir m'għandux jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom sustanzi attivi li jiddependu ħafna fuq il-metabolizmu ta' CYP2D6 u fejn żieda fil-koncentrazzjoni tal-plażma huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi serji jew/u ta' periklu għas-saħħa. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu fost oħrajn flecainide u propafenone.

Rifampicin

Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u intwera li jikkawża tnaqqis ta' 82% fl-AUC ta' amprenavir, li jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Waqt attentati biex jingħelbu it-tnaqqis fl-espożizzjoni billi tiżdied id-doża ta' inibituri protease ma' ritonavir, kienet

innutata frekwenza għolja ta' reazzjonijiet fil-fwied. Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

St.John's wort (*Hypericum perforatum*): il-livell ta' amprenavir fis-serum jistà jitnaqqas meta fl-istess hin tinghata il-medicina tal-hxejjex Fexfiexa tar-raba' (*Hypericum perforatum*). Dan jigri minhabba li jkun hemm stimolazzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicini permezz ta' St John's wort. Medicini tal-hxejjex li fihom St.John's wort m'għandhomx jinghataw ma' Agenerase. Jekk xi pazjent ikun qiegħed jieħu St.John's wort, wieħed irid jiċċekja l-livell ta' amprenavir kif ukoll il-livell tal-vajrus, filwaqt li St.John's wort jitwaqqaf. Meta din tigi mwaqqfa għandu mnejn jogħla l-livell ta' amprenavir. Jistà jkun hemm bżonn ta' bidla fid-doża ta' amprenavir. L-effett stimulanti jistà jdum għal ta' l-inqas ġimagħtejn wara li St.John's wort ikun twaqqaf.

- Kombinazzjonijiet oħra

L-informazzjoni siewja li jmiss hija dwar interazzjonijiet u saret magħrufa minn studji li saru f'nies adulti.

Medicini Antiretrovirali

- ***Inibituri protease (PIs):***

Indinavir: L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' indinavir naqsu bi 38%, 27% u 22% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-importanza klinika ta' dawn il-bidliet mhix magħrufa. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 33%, 25% u 18% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ medicini meta indinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Saquinavir: L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' saquinavir naqsu b'19% u 48% u żdiedu b'21% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-importanza klinika ta' dawn il-bidliet mhix magħrufa. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir naqsu bi 32%, 14% u 37% rispettivament. Ma' hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ medicini meta saquinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Nelfinavir: L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' nelfinavir żdiedu bi 15%, 14% u 12% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. Is- C_{max} ta' amprenavir naqsu b'14%, filwaqt li L-AUC u C_{min} żdiedu b'9% u 189% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda waħda minn dawn iż-żewġ medicini meta nelfinavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir (ara wkoll efavirenz aktar l'isfel).

Ritonavir: L-AUC u C_{min} ta' amprenavir żdiedu b'64% u 508% rispettivament filwaqt li s- C_{max} naqsu bi 30% meta ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) ġie mogħti flimkien ma' kapsuli ta' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) meta mqabbla ma' valuri milhuqa wara li ġiet mogħtija doża ta' 1200 mg ta' kapsuli ta' amprenavir darbtejn kuljum. Fi studji klinici li saru intużat doża ta' 600 mg amprenavir darbtejn kuljum flimkien ma' oħra ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum. Dawn l-istudji kkonfermaw li din it-tahlita ta' dawn iż-żewġ medicini hija effettiva u ma tipperikolax saħħet il-pazjent.

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase m'għandha qatt tinghata flimkien mas-soluzzjoni orali ta' ritonavir (ara 4.3)

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): Fi studju li sar (studju farmakokinetiku tat-tip *open-label* u li sar f'nies li ma kienux qed isumu) L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' lopinavir naqsu bi 38%, 28% u 52% rispettivament meta amprenavir (750 mg darbtejn kuljum) ġie mogħti flimkien ma' Kaletra (400 mg lopinavir u 100 mg ritonavir darbtejn kuljum). Fl-istess studju, L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu b'72%, 12% u 483% rispettivament meta mqabbla ma' valuri milhuqa wara doża normali ta' amprenavir (1200 mg darbtejn kuljum).

Il-valuri ta' C_{min} fil-plażma għal amprenavir milhuqa permezz tat-tahlita ta' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) flimkien ma' Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir darbtejn kuljum) huma bejn wieħed u iehor 40-50% anqas minn meta amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) jiġi mogħti

flimkien ma' 100 mg darbtejn kuljum ta' ritonavir. Jekk jinghata aktar ritonavir ma' tahlita ta' amprenavir u Kaletra, jkun hemm zieda fil-valuri tas- C_{min} ta' lopinavir izda mhux f'dawk ta' amprenavir. M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw flimkien amprenavir u Kaletra izda huwa ghaqli li l-pazjent jinżamm taht osservazzjoni minhabba li s-sigurtà u l-effikaċja ta' din it-tahlita mhumieq maghrufa.

- **Analogi ta' l-Inibituri nuklejosajd rivers transkriptejż (NRTIs):**

Zidovudine: l-AUC u C_{max} ta' zidovudine żdiedu b'31% u 40% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. Ma' kienx hemm bidla fl-AUC u fis- C_{max} ta' amprenavir. Ma' hemmx bżonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta zidovudine jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Lamivudine: Kemm fil-każ ta' lamivudine, kif ukoll fil-każ ta' amprenavir, l-AUC u C_{max} ma nbidlux meta ż-żewġ mediċini ġew mogħtija flimkien. Ma' hemmx bżonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta lamivudine jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Abacavir: l-AUC, C_{min} u C_{max} ta' abacavir ma nbidlux meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 29%, 27% u 47% rispettivament. Ma' hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta abacavir jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir.

Didanosine: Ma sar l-ebda studju dwar il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' Agenerase flimkien ma' didanosine. Izda minhabba li didanosine għandu parti minnu li hija mediċina ta' kontra l-aċidu fl-istonku, għandu jithalla jgħaddi perjodu ta' siegħa bejn Agenerase u didanosine (ara Mediċini kontra l-aċidu fl-istonku aktar 'l isfel).

- **Inibituri non-nuklejosajd rivers transkriptejż (NNRTIs):**

Efavirenz: ġie muri li efavirenz inaqqas is- C_{max} , AUC u $C_{min,ss}$ ta' amprenavir b'madwar 40% f'pazjenti adulti. Meta amprenavir jinghata flimkien ma' ritonavir, l-effetti ta' efavirenz jiġu kkompensati mill-effett farmakokinetiku ta' ritonavir li jsahhaħ dak ta' amprenavir. Għalhekk, jekk l-efavirenz jinghata flimkien ma' amprenavir (600 mg darbtejn kuljum) u ritonavir (100 mg darbtejn kuljum), m'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża.

L-istess haġa tiġri meta efavirenz jiġi mogħti flimkien ma' amprenavir u nelfinavir. Ma jkunx hemm bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda mill-mediċini.

Tahlita ta' efavirenz flimkien ma' amprenavir u saquinavir m' hijiex rakkomandata, minhabba li ż-żewġ inibituri protease ma' jilhaqx ikollhom ħin biżżejjed biex jagħmlu l-effett tagħhom.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta jinghataw fl-istess waqt amprenavir u inibitur protease ieħor flimkien ma' efavirenz fit-tfal.

Nevirapine: L-effett li jhalli nevirapine fuq inibituri protease oħra flimkien ma' n-nuqqas ta' provi li hemm jisuggerixxu li nevirapine jista jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' amprenavir fis-serum.

Delavirdine: l-AUC, C_{max} u C_{min} ta' delavirdine naqsu b'61%, 47% u 88% rispettivament meta ġie mogħti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{max} u C_{min} ta' amprenavir żdiedu bi 130%, 40% u 125% rispettivament.

M'hemmx doża rakkomandabbli li tista tintuża meta amprenavir u delavirdine jinghataw fl-istess waqt. Jekk dawn il-mediċini jintużaw flimkien, dan għandu jsir b'attenzjoni, minhabba li delavirdine jista jkun inqas effettiv kawża tal-fatt li l-konċentrazzjoni tiegħu fil-plazma tista tonqos jew ma tkunx għolja biżżejjed.

Antibijotiċi/antifungals

Rifabutin: meta amprenavir inghata flimkien ma' rifabutin kien hemm żieda ta' 193% fl-AUC ta' rifabutin u żieda f'reazzjonijiet avversi relatati ma' rifabutin. Iż-żieda fil-koncentrazzjoni ta' rifabutin fil-plażma x'aktarx li tigri minhabba li amprenavir jinibixxi il-metaboliżmu ta' rifabutin permezz ta' CYP3A4. Meta jkun hemm bżonn li jinghata rifabutin flimkien ma' Agenerase, id-doża irrikmandata ta' rifabutin ghandha ta' l-anqas tigi mnaqqsa bin-nofs, minkejja li m'hemmx studji kliniċi dwar dan.

Clarithromycin: ma kien hemm l-ebda bidla fl-AUC u C_{min} ta' clarithromycin, filwaqt li C_{max} naqas b'10% meta gie moghti flimkien ma' amprenavir. L-AUC, C_{min} u C_{max} ta' amprenavir żdiedu bi 18%, 39% u 15% rispettivament. M'hemmx bżonn ta' ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn iż-żewġ mediċini meta clarithromycin jigi moghti flimkien ma' amprenavir.

Erythromycin: ma sar l-ebda studju farmakokinetiku ta' Agenerase flimkien ma' erythromycin iżda jistà jaghti l-każ li l-koncentrazzjoni fil-plażma taż-żewġ mediċini tista' toghla meta jinghataw flimkien.

Ketoconazole / Itraconazole: l-AUC u C_{max} ta' ketoconazole żdiedu b'44% u 19% rispettivament meta gie moghti flimkien ma' amprenavir. L-AUC u C_{max} ta' amprenavir żdied b'31% u naqas b'16% rispettivament. Il-koncentrazzjonijiet ta' itraconazole huma mistennija li jiżdiedu bl-istess mod ta' ketoconazole. M'hemmx bżonn li jsir ċaqliq fid-doża ta' l-ebda wahda minn dawn il-prodotti mediċinali meta ketoconazole jew itraconazole jigu moghtija flimkien ma' amprenavir.

Metronidazole: is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hija kontra-indikata f'dawk il-pazjenti li qed jinghataw metronidazole (ara 4.3).

Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott

Prodotti mediċinali ohra, msemija hawn taht u li jinkludu substrati, inibituri jew stimulanti ta' CYP3A4, jistghu jwasslu ghal interazzjonijiet meta jinghataw ma' Agenerase. L-importanza klinika ta' dawn ir-reazzjonijiet li jistghu jsehhu mhix maghrufa u ma sarux studji fuqha. Kull pazjent ghandu ghalhekk jigi mpoġġi taht osservazzjoni ghal kull effett tossiku marbut ma' dawn il-prodotti u li jistà jinqala meta dawn jinghataw ma' Agenerase.

Alkohol u sustanzi li jinibixxu l-metaboliżmu ta' l-alkohol: is-soluzzjoni orali ta' Agenerase fiha *propylene glycol* (550 mg/ml), li l-biċċa l-kbira minnu tigi metabolizzata permezz ta' *alcohol dehydrogenase*. Ghalhekk l-użu fl-istess waqt ma' disulfiram jew mediċini ohra li jnaqqsu il-metaboliżmu ta' l-alkohol (eż. metronidazole) u preparazzjonijiet ohra li fihom l-alkohol (eż. soluzzjoni orali ta' ritonavir) jew aktar *propylene glycol* huwa kontra-indikat (ara 4.3 u 4.4).

Mediċini kontra l-aċidu fl-istonku: fuq tagħrif miġbur dwar inibituri protease ohra, huwa rakkomandabbli li wiehed m'għandux jiehu mediċini kontra l-aċidu fl-istonku fl-istess hin ma' Agenerase, minhabba li jistà jkun hemm problemi biex dan jigi assorbit. Huwa tajjeb li jithalla perjodu ta' l-anqas siegħa minn bejn x'hin wiehed jiehu dawn il-mediċini u Agenerase.

Sustanzi attivi kontra l-konvulzjonijiet: l-ġhoti flimkien ta' sustanzi attivi kontra l-konvulzjonijiet maghrufa bħala *inductors* ta' l-enzimi (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) ma' amprenavir jistghu iwasslu ghal tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-plażma ta' amprenavir. Dawn il-kombinazzjonijiet għandhom jintużaw b'kawtela u hija rakkomandata osservazzjoni tal-koncentrazzjoni terapewtika. (ara sezzjoni 4.4)

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju: l-użu ta' amprenavir jistà jwassal ghal żieda fil-koncentrazzjoni fis-serum ta' *imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju* bħal amlodipine, diltiazem, felopidine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine u verapamil li possibilmint tirriżulta f'attività u effetti tossiċi aktar qawwija minn naħa ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Erectile Dysfunction Agents: fuq taghrif miġbur dwar inibituri protease ohra, huwa ghaqli li wiehed jippreskrivi b'attenzjoni inibituri ta' PDE5 (eż sildenafil u vardenafil) lil pazjenti li qed jirċievu Agenerase. Meta Agenerase jinghata flimkien, jista' jkun hemm zieda konsiderevoli fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' inibituri ta' PDE5 u għal effetti mhux mixtieqa li jinkludu pressjoni baxxa, bdil fil-vista u prijapiżmu.

Fluticasone propionate (effett ma' ritonavir): fi studju kliniku fejn kapsuli ta' ritonavir 100mg darbtejn kuljum inghataw ma' fluticasone propionate 50µg erba' darbiet kuljum fl-imnieher għal 7 ijiem f'suġġetti b'saħħithom, il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinsiċi ta' cortisol naqqsu bejn wiehed u iehor bi 86% (90% confidence interval 82-89%). Wiehed jistenna effetti akbar meta l-fluticasone propionate jingibed għol-pulmun. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi bhas-sindromu ta' Cushing u trazzin tal-glandola adrenali ġew irrapurtati f'pazjenti li kienu fuq ritonavir u fluticasone propionate li ingibed għol-pulmun jew ittiehed mill-imnieher; dan jista' jiġri wkoll b'kortikosteroidi ohra li jiġu mmetabolizzati mir-rota P450 3A eż. budesonide. Għal din ir-raġuni, m'huwix rakkommandat li Telzir ma' ritonavir jinghata ma' dawn il-glukokortikoidi sakemm il-benefiċċji ta' dan it-trattament jkun akbar mir-riskju ta' l-effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidje waqt li tinghata prekawzjoni mill-viċin għal xi effetti lokali jew sistemici, jew li taqleb għal glukokortikoidje iehor li mhux substrat ta' CYP3A4 (eż. beclomethasone). Fil-kaz li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, hemm mnejn ikun hemm bzonn tnaqqis fid-doża bil-mod fuq perjodu itwal ta' żmien. L-effetti ta' dozi għolja ta' fluticasone fid-demm fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma għadhom m'humix magħrufa.

Mediċini li jinibixxu HMG-CoA reductase: daww il-mediċini li jinibixxu HMG-CoA reductase u li l-parti kbira tagħhom tiġi metabolizzata permezz ta' CYP3A4, bħal lovastatin u simvastatin, huma mistennija li jkollhom zieda sostanzjali fil-koncentrazzjoni tagħhom fil-plażma meta jinghataw flimkien ma' Agenerase. Minhabba li zieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' dawn il-mediċini tista' twassal għal mijopatija, inkluz rhabdomyolysis, huwa rakkommandat li dawn il-mediċini ma' jintużawx flimkien ma' Agenerase. Atorvastatin jiddependi inqas fuq CYP3A4 sabiex ikun metabolizzat. Meta jinghata flimkien ma' Agenerase għandha tintuża l-aktar doża baxxa possibbli. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix fuq CYP3A4 u għalhekk wiehed ma jistenniex li jkun hemm problemi meta jintużaw ma' inibituri protease. B'hekk meta jkun hemm bzonn ta' terapija permezz ta' dawn il-mediċini li jinibixxu HMG-CoA reductase, wiehed għandu juża jew pravastatin jew fluvastatin.

Immunosuppressanti: monitoraġġ ta' spiss ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi ta' livelli ta' immunosuppressanti hu rakkommandat sakemm il-livelli jistabbilizzaw ruħhom għaliex konċentrazzjonijiet ta' cyclosporin, rapamycin u tacrolimus fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jinghataw flimkien ma' amprenavir (ara sezzjoni 4.4).

Midazolam: Midazolam jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv minn CYP3A4. L-użu flimkien ma' Agenerase bi jew mingħajr ritonavir jista' jwassal għal zieda kbira fil-livell ta' dan il-benzodiazepine. Ma sar l-ebda studju dwar interazzjoni ta' mediċina għal għoti flimkien ta' Agenerase ma' benzodiazepines. Skond informazzjoni minn inibituri ohra ta' CYP3A4, konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu hafna aktar oġhla meta midazolam jinghata mill-halq. Għal dan il-ghan Agenerase m'għandux jinghata flimkien ma' midazolam meta dan jinghata mill-halq (ara sezzjoni 4.3), u għandu jkun hemm kawtela meta Agenerase u midazolam mill-vina jinghataw flimkien. Informazzjoni mill-użu flimkien ta' midazolam mill-vina u inibituri ohra ta' protease juru possibbiltà ta' zieda ta' 3-4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma. Jekk Agenerase bi jew mingħajr ritonavir jinghata flimkien ma' midazolam fil-vina, dan għandu jsir taht kura intensiva jew x'imkien iehor simili li jiżgura li jkun hemm osservazzjoni klinika mill-viċin u mmanigġar mediku kif għandu jkun f'każ ta' dipressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment tinghata aktar minn doża wahda.

Methadone u derivati opiate: meta ġie mogħti methadone flimkien ma' amprenavir kien hemm nuqqas fis- C_{max} u AUC ta' l-active methadone enantiomer (R-enantiomer) ta' 25% u 13% rispettivament, filwaqt li C_{max} , AUC u C_{min} ta' l-inactive methadone enantiomer (S-enantiomer) naqsu b'48%, b'40%

u bi 23% rispettivament. Meta methadone jinghata flimkien ma' amprenavir, il-pazjenti ghandhom jigu osservati ghas-sindromu ta' astinenza mill *opiate*, speċjalment jekk tkun inghatat doża baxxa ta' ritonavir.

F'paragun ma' grupp ta' kontroll storiku mhux imqabbel, kien hemm tnaqqis ta' 30%, 27% u 25% fl-AUC, C_{max} u C_{min} ta' amprenavir fis-serum, meta dan gie moghti flimkien ma' methadone. Bhalissa ma tista tinghata l-ebda rakkomandazzjoni dwar tibdil fid-doża ta' amprenavir, meta dan jigi moghti flimkien ma' methadone, minhabba l-fatt li kontrolli storiċi mhux mqabbla m'humix ta' min joqghod fuqhom.

Anti-koagulant orali: monitoraġġ rinfurzat tal-Proporzjon Internazzjonali Normalizzathu rakkomandat f'każi ta' l-ghoti ta' Agenerase ma' warfarin jew xi anti-koagulant oħra, minhabba l-possibiltà ta' xi tnaqqis jew żieda ta' l-effett anti-trombotiku tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Steroidi: oestrogens u progestogens jistghu ma' jkunux jaqblu ma' amprenavir. Izda it-tagħrif miġbur s'issa m'hux biżżejjed biex wiehed jiddetermina kif dan jista' jsehh. Meta 0.035 mg ethinyl estradiol u 1.0 mg norethindrone gie moghti ma' amprenavir, kien hemm nuqqas fl-AUC u C_{min} ta' amprenavir ta' 22% u 20% rispettivament, filwaqt li C_{max} baqa l-istess. C_{min} ta' ethinyl estradiol żdied b'32%, filwaqt li l-AUC u C_{min} ta' norethindrone żdiedu b'18% u 45% rispettivament. Wiehed għandu juża forom oħra ta' kontraċezzjoni f'nisa li għad jista' jkollhom it-tfal.

Antidepressanti triċikliċi: Monitoraġġ tajjeb ta' l-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi ta' antidepressanti triċikliċi hu rakkomandat meta dawn (per eżempju desipramine u nortriptyline) jinghataw flimkien ma' Agenerase.

Paroxetine: il-koncentrazzjonijiet ta' paroxetine fil-plażma jistghu jonqsu b'mod sinifikanti meta jinghata ma' amprenavir u ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni jibqa mhux magħruf. Il-parametri ta' farmakokinetika ma' nbiddlux b'paroxetine fuq bażi ta' tqabbil mal-passat. Għalhekk jekk paroxetine jinghata flimkien ma' Agenerase u ritonavir, il-metodu rakkomandat huwa ta' titrazzjoni tad-doża ta' paroxetine fuq bażi ta' assessjar kliniku tar-rispons anti-dipressiv. Barra minn hekk, pazjenti fuq doża stabbli ta' paroxetine li jibdw kura b'Agenerase u ritonavir għandhom ikunu issorveljati għal rispons anti-dipressiv.

Sustanzi oħra: amprenavir jista' jgħolli l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' sustanzi oħra. Dawn is-sustanzi jinkludu: clozapine, carbamazepine, cimetidine, dapsone, itraconazole u loratadine. Xi sustanzi (eż lidocaine (mill-vina) u halofantrine) meta jinghataw ma' Agenerase jista' jikkawżaw reazzjonijiet avversi serji. L-użu flimkien m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Tqala u Treddigh

Tqala: ma hemmx informazzjoni biżżejjed mill-użu ta' amprenavir f'nisa tqal. Studji f'annimali urew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). M'huwiex magħruf ir-riskju potenzjali fil-bniedem.

Treddigh: sustanzi relatati ma' amprenavir ġew misjuba fil-halib tal-ġrieden, izda mhux magħruf jekk amprenavir johroġ fil-halib ta' l-omm. Studju dwar ir-riproduzzjoni fi ġrieden tqal, li ġew mogħtija amprenavir mill-waqt ta' xhin il-bajda fertilizzata wehlet mal-hajt tal-ġuf sa żmien it-treddigh, wera li kien hemm tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-frieh. Id-doża fid-demmi ta' l-ommijiet ġrieden f'dan l-istudju kienet ekwivalenti għal dik li tintlaħaq fil-bniedem wara li jinghata doża normali. L-iżvilupp tal-frieh, inkluz il-fertilità u l-hila riproduttiva, ma ġiex affetwat mill-użu ta' amprenavir fl-omm.

Għalhekk huwa rakkomandat li daww l-ommijiet li qegħdin jiehdu Agenerase ma' jreddghux lit-trabi tagħhom. Aktar minn hekk ommijiet infettati bl-HIV m'għandhomx iredghu lit-trabi tagħhom sabiex ma jinxtaridx il-vajrus tal-HIV.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Saru studji kliniċi dwar is-sigurtà ta' Agenerase, flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra, fl-adulti u fit-tfal li għandhom ta' l-inqas 4 snin. Effetti mhux mixtieqa li dehru ġejjin mill-użu ta' Agenerase kienu sintomi gastro-intestinali, raxx u parasteżija madwar jew ġewwa l-halq. Hafna mill-effetti mhux mixtieqa assoċjati ma' l-użu ta' Agenerase kienu hfiyf jew moderati u żviluppaw kmieni waqt l-użu, għalkemm rari kienu ta' tfixkil għat-terapija. Il-kawża ta' hafna minn dawn l-effetti ma kienitx ċara jekk kienux ġejjin minhabba Agenerase jew minhabba terapija oħra li kienet qed tingħata fl-istess hin għall-kontroll tal-HIV jew inkella minhabba l-marda nnifisha.

Il-profil tas-sigurtà fit-tfal jixbah lil dik fil-kbar.

Dawn l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzlin fil-lista t'hawn taht skond il-MedDRA body system organ class u skond kemm kienu frekwenti. Il-kategoriji ta' kemm huma frekwenti dawn l-effetti huma kif ġej:

Komuni hafna	$\geq 1/10$
Komuni	$\geq 1/100, < 1/10$
Mhux komuni	$\geq 1/1000, < 1/100$
Rari	$\geq 1/10000, < 1/1000$

Dawn il-kategoriji huma msejsa fuq informazzjoni li ngabret waqt studji kliniċi u minn informazzjoni miġbura wara li l-prodott ġie mpoġġi fuq is-suq.

Hafna mill-informazzjoni dwar l-effetti mhux mixtieqa li jissemmew hawn taht ingabret waqt żewġ studji kliniċi (PROAB3001, PROAB3006) li fihom hađu sehem pazjenti li qatt ma kienu nghataw kura permezz tal-inibituri protease u li kienu qegħdin jirċievu 1200 mg Agenerase darbtejn kuljum. Din l-informazzjoni tinkludi daww l-effetti (grad 2-4), li skond l-investigaturi ta' dawn l-istudji, huma ta' min jattribwihom għall-mediċina li kienet qed tiġi studjata u li harġu f'aktar minn 1% tal-pazjenti. Hemm inkluz wkoll daww l-effetti klassifikati bħala grade 3-4 fl-anormalitajiet tal-laboratorju li tfaċċaw waqt it-trattament. Wiehed għandu jzomm f'moħħu li r-rati ta' l-isfond ta' gruppi li ntuzaw bħala paragun ma ġewx meqjusa.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna: livelli għoljin ta' kolesterol fid-demm

Komuni: livelli għoljin ta' trigliċeridi, livelli għoljin ta' amylase, lipodistrofija, anoressija

Mhux komuni: ipergliċemija

Il-livelli għolja ta' trigliċeridi u amylase u l-ipergliċemija (grade 3-4) kienu l-aktar komuni f'pazjenti li kellhom livelli mhux normali fil-linja baziċa.

Żidiet fil-kolesterol kienu ta' intensità ta' grad 3-4.

L-użu fl-istess hin ta' aktar minn mediċina wahda antiretrovirali ġie assoċjat ma' lipodistrofija (*lipodystrophy*) f'pazjenti li huma nfettati bl-HIV. Dan it-taqsim jinkludi telf ta' xaham mill-periferija u ta' xaham ta' taht il-ġilda, zieda ta' xaham intra-addominali u fil-vixxri, ipertrofija tas-sider u zieda ta' xaham dorso-ċervikali (*buffalo hump*).

Is-sintomi tat-lipodistrofijama kienux daqshekk komuni fl-istudju PROAB3001 li fih kien qed jingħata amprenavir. Kien hemm każ wiehed biss (*buffalo hump*) irraportat f'113-il pazjent li qatt ma kienu nghataw kura permezz ta' mediċini antiretrovirali u li kienu qed jingħataw amprenavir flimkien ma' lamivudine/zidovudine għal medja ta' madwar 36 ġimgha. Fl-istudju PROAB3006 kien hemm sebgha

kazi (3%), minn total ta' 245 pazjent li kienu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease u li kienu qed jirċievu amprenavir, u 27 (11%) minn 241 pazjent li kienu qed jirċievu indinavir flimkien ma' diversi mediċini oħra tat-tip NRTIs għal medja ta' 56 ġimgha ($p < 0.001$).

L-użu fl-istess hin ta' aktar minn mediċina waħda antiretrovirali gie assoċjat ma' anormalitàjiet fil-metabolizmu bħal ma huma livelli għoljin ta' trigliċeridi u kolesterol, reżistenza għall-insulina, ipergliċemija u iperlaktemja (ara 4.4).

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Tibdil tal-burdata, mard dipressiv

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni hafna: Uġigh ta' ras

Komuni: parasteżija madwar jew ġewwa l-halq, roġħda, problemi ta' l-irġad

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: Dijarea, dardir, uġigh ta' gass fl-istonku, rimettar

Komuni: Uġigh jew skumdità addominali, sintomi ta' diġestjoni hazina, ippurgar mahlul

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: livelli għoljin ta' transaminases

Mhux komuni: livelli għoljin ta' bilirubina fid-demmi

Livelli għoljin ta' transeminejżis u livelli għoljin ta' bilirubina fid-demmi (grad 3-4) kienu rrapportati l-aktar f'pazjenti li kellhom livelli mhux normali fil-linja bażika. Kwazi il-pazjenti kollha li kellhom it-testijiet tal-fwied mhux normali kienu nfettati wkoll bil-vajrus ta' l-epatite B jew C.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni hafna: Raxx

Mhux komuni: Anġjoedema

Rari: Is-sindromu ta' Stevens Johnson

Il-każijiet ta' raxx kienu minn hfief għal moderati u kienu jinkludu eritema jew raxx makulari bl-infafet. Xi whud kienu jinkludu wkoll ħakk. Dawn il-każijiet tfaċċaw fit-tieni ġimgha tat-terapija izda spiċċaw waħidhom fi żmien ġimagħtejn mingħajr ma kien hemm bżonn li jitwaqqaf amprenavir. Il-każijiet ta' raxx kienu aktar frekwenti f'dawk il-pazjenti li kienu qed jirċievu l-amprenavir flimkien ma' l-efavirenz. F'xi pazjenti li kienu jirċievu amprenavir, tfaċċaw effetti mhux mixtieqa tal-ġilda li kienu serji, jew li kienu ta' periklu għal hajjithom.

Disturbi muskolu-skelettriċi u tal-*connective tissue*

Waqt l-użu ta' inibituri protease, speċjalment fejn kienu qed jingħataw ukoll analogi tan-nukleosajd, kien hemm zieda fis-CPK, uġigh fil-muskoli, *myositis* u *rhabdomyolysis*, għalkemm din ta' l-aħħar kienet rari.

Każijiet ta' nekrozi fl-għadam ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIV avvanzat u/jew esponiment għal terapija antiretrovirali kombinata (CART) fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijjex magħrufa. (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Komuni hafna: Gheja kbira

F'pazjenti nfettati b'HIV b'defiċjenza serja ta' l-immunita' fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali (CART), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għal infezzjonijiet minghajr sintomi jew opportunistiċi residwi (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li kienu diġà ngħataw kura permezz tal-inibituri protease u li kienu qed jirċievu kapsuli ta' Agenerase 600 mg darbtejn kuljum, flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, 100 mg darbtejn kuljum, it-tip u l-frekwenza ta' l-effetti mhux mixtieqa (grade 2-4) u ta' Grade 3/4 anormalitajiet tal-laboratorju kienu jixxiebbu ma' dawkl li tfaċċaw b'Agenerase wahdu, minbarra iż-żieda fil-livell tat-trigliceridi u tas-CPK li kienu ferm komuni fil-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Agenerase u doża baxxa ta' ritonavir.

4.9 Doża eċċessiva

It-tagħrif miġbur fuq l-effett ta' doża eċċessiva ta' Agenerase huwa limitat. F'każ bhal dan il-pazjent għandu jiġi osservat għal effetti tossiċi (ara 4.8) u għandha tinghata kull għajna jew trattament meħtieġ. Minhabba li amprenavir huwa l-parti kbira minnu mwahhal mal-proteini tad-demm, l-użu tad-dijalisi sabiex jitbaxxa l-livell ta' amprenavir fid-demm flit għandu użu.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Inibitur protease; Kodiċi ATC: JO5A E05

Mekkaniżmu ta' Azzjoni

Amprenavir huwa inibitur kompetitiv ta' l-HIV-1 protease. Amprenavir jintrabat mas-sit attiv tal-protease ta' HIV-1 u b'hekk ma jhallix l-ipproċessar tal-prekursuri virali tal-*polyprotein gag* u *gag-pol*, li tirriżulta fil-formazzjoni ta' partċelli mhux infettivi immaturi tal-vajrus. L-attività antivirali *in vitro* osservata b'fosamprenavir hija minhabba l-preżenza ta' traċċi ta' amprenavir.

Attività antivirali *in vitro*

L-attività antivirali *in vitro* ta' amprenavir giet valutata ma' l-HIV-1 IIIB f'razzez ta' ċelluli limfoblastiċi infettati b'mod akut u b'mod kroniku (MT-4, CEM-CCRF, H9) u f'limfoċiti periferali tad-demm. Il-50% konċentrazzjoni inibitorja (IC₅₀) ta' amprenavir infirxet minn 0.012 sa 0.08 µM f'ċelluli infettati b'mod akut u kienet 0.41 µM f'ċelluli infettati b'mod kroniku (1 µM=0.50 µg/ml). Ir-relazzjoni bejn l-attività *in vitro* anti-HIV-1 ta' amprenavir u l-impediment tar-replikazzjoni ta' HIV-1 fil-bniedem għada ma gietx definita.

Reżistenza

In vitro

Izolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal amprenavir ġew magħżula f'esperimenti serial passage *in vitro*. Suxxettibilità mnaqqsa għal amprenavir giet assoċjata ma' virus li kien żviluppa mutazzjonijiet ta' I50V jew I84V jew V32I+I47V jew I54M.

In vivo

- a) Pazjenti li m'ghandhomx esperjenza ART jew PI,

(Nota: Agenerase mhuwiex approvat f'pazjenti minghajr esperjenza ART jew PI)

Gew assessjati diversi sistemi ta' kura differenti fil-programmi ta' żvilupp amprenavir/fosamprenavir kemm meta jinghata ma' ritonavir u kemm meta le. Analizi ta' kampjuni ta' fallimenti virologiċi f'dawn is-sistemi ta' kura iddefinixxew erba' passagġi ta' reżistenza prinċipali: V32I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Mutazzjonijiet ohra osservati li jistgħu iwasslu għal reżistenza kienu : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, u I93L.

Meta pazjenti minghajr esperjenza ta' ART inghataw kura b'dozi approvati bħalissa ta' fosamprenavir/ritonavir, bħal sistemi ohra ta' kura PI imsahhin b'ritonavir, il-mutazzjonijiet deskritti kienu osservati rarament. Sittax mill-434 pazjent minghajr esperjenza ART li ngħataw fosamprenavir 700mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum f'ESS100732 esperjenzaw falliment virologiku sa Gimgħa 48 b'14-il iżolat ġenotipat. Tlieta mill-14-il iżolat kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza ta' protease. Kienet osservata mutazzjoni ta' reżistenza wahda f'kull wahda mit-tliet iżolati rispettivament: K20K/R, I54I/L and I93I/L.

Analizi ġenotipika ta' iżolati minn 13 minn 14-il pazjent pedjatriku li wrew falliment virologiku fost il-59 pazjent minghajr esperjenza PI li hadu sehem, urew mudell ta' reżistenza simili ta' daww osservati fl-adulti.

- b) Pazjenti b'esperjenza-PI

Amprenavir

FI-istudji ta' pazjenti b'esperjenza-PI, PRO30017 (amprenavir 600mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum f'sub-studju A u B bi 80 u 37 pazjent rispettivament), hargħu dawn il-mutazzjonijiet f'pazjenti b'falliment virologiku : 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 u I93L/M.

Fosamprenavir

FI-istudji ta' pazjenti b'esperjenza PI, APV30003 u l-estensjoni tiegħu APV30005 (fosamprenavir 700mg/ritonavir 100mg darbtejn kuljum: n=107; fosamprenavir 1400mg/ritonavir 200mg darba kuljum: (n=105), hargħu dawn il-mutazzjonijiet f'pazjenti b'esperjenza ta' falliment virologiku matul 96 gimgħa: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V u L90M.

FI-istudji pedjatriċi APV20003 u APV29005, 67 pazjent b'esperjenza PI inghataw fosamprenavir/ritonavir u minn 22 iżolat ta' falliment virologiku ġenotipat, disgħa pazjenti nstabu li kellhom mutazzjonijiet ta' protease minhabba t-trattament. Il-profilu ta' mutazzjonijiet kienu simili għal daww deskritti għal adulti b'esperjenza PI trattati b'fosamprenavir / ritonavir.

Analizi bbażata fuq testijiet ta' reżistenza ġenotipika

Jistgħu jintużaw sistemi ta' interpretazzjonijiet ġenotipiċi biex tagħmel stimi ta' l-attività ta' amprenavir/ritonavir jew fosamprenavir/ritonavir f'suġġetti b'iżolati reżistenti għal PI. L-algoritmu kurrenti (Lulju 2006) ANRS AC-11 għal fosamprenavir/ritonavir jiddefinixxi reżistenza bħala l-preżenza tal-mutazzjonijiet V32I+I47A/V, jew I50V, jew almenu erba' mutazzjonijiet minn: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V u L90M u hija assoċjata ma' żieda fir-reżistenza finotipika għal fosamprenavir ma' ritonavir kif ukoll bħala ċans anqas ta' rispons virologiku (reżistenza). Konklużjonijiet dwar ir-rilevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jew

ta' disinni ta' mutazzjonijiet jistghu jizdiedu b' aktar data, u hu rakkomandat li dejjem tikkonsulta sistemi ta' interpretazzjoni kurrenti biex tanalizzha riżultati fuq testijiet ta' rezistenza.

Analizi bbażata fuq testijiet ta' rezistenza fenotipika

Sistemi ta' interpretazzjoni fenotipika validata klinikament tista' tintuża flimkien ma' data genotipika biex tagħmel stima ta' l-attività ta' amprenavir / ritonavir jew fosamprenavir / ritonavir f'pazjenti b' iżolati rezistenti għal PI. Kumpaniji dijanjostiċi li jittestjaw ir-rezistenza żviluppaw *cut-offs* kliniċi fenotipiċi għal FPV/RTV li jistghu jintużaw biex jinterpretaw riżultati ta' testijiet ta' rezistenza.

Cross resistance

Ġew magħżula iżolati ta' HIV b' suxxetibilità mnaqqsa għal amprenavir waqt esperimenti *serial passage in vitro*. Suksjetibilità mnaqqsa għal amprenavir kienet assoċjata ma' virus li kien żviluppa mutazzjonijiet I50V jew I84V jew V321+I47V jew I54M. Kull wiehied min dawn l-erba' disinni ġenetiċi assoċjati ma' suksjetibilità mnaqqsa għal amprenavir tipproduċi *cross-resistance* għal ritonavir imma s-suksjetibilità għal indinavir, nelfinavir u saquinavir ġeneralment tibqa. Bhalissa hemm data fuq *cross-resistance* bejn amprenavir u impedituri protease oħra għall-erba' passaġġi ta' rezistenza ta' fosamprenavir, waħedhom jew f'kombinazzjoni ma' mutazzjonijiet oħra. Fuq bażi ta' data minn hamsa u għoxrin pazjent mingħajr esperjenza antiretrovirali li fallaw fuq sistema ta' kura b' fosamprenavir (fejn wiehied minnhom wera rezistenza tal-Lina Baži għal lopinavir u saquinavir u iehor għal tipranavir), il-passaġġi ta' rezistenza assoċjati ma' amprenavir jipproduċu *cross-resistance* limitata għal atazanavir/ritonavir (tlieta minn 25 iżolat), darunavir/ritonavir (erba' minn 25 iżolat), indinavir/ritonavir (wiehied minn 25 iżolat), lopinavir/ritonavir (tlieta minn 24 iżolat), saquinavir (tlieta minn 24 iżolat) u tipranavir/ritonavir (erba' minn 24 iżolat). Għall-kuntrarju amprenavir jibqa' attiv kontra xi iżolati b' rezistenza għal PI oħra u din l-attività miżmuma tiddependi fuq in-numru u t-tipi ta' mutazzjonijiet ta' rezistenza għal protease li hemm fl-iżolati.

In-numru ta' tibdil importanti li jwasslu għal rezistenza kontra l-inibituri protease jizdied b' mod sinifikattiv aktar ma ddum tintuża kura bl-inibituri protease li ma tkunx qed tirnexxi. Għalhekk huwa rakkomandat li kull kura li tidher li tkun qed tfalli għandha titwaqqaf sabiex titnaqqas iż-żieda ta' aktar tibdil, li jistghu jkun ta' detriment għal kull kura li tista' tingħata wara.

Mhux mistenni li jkun hemm *rezistenza misluba* bejn amprenavir u inibituri rivers transkriptejż minhabba li l-enzimi involuti huma differenti.

Agenerase m'huwiex rakkomandat għall-użu waħdu, minhabba l-emergenza rapida ta' vajrus rezistenti.

Esperjenza Klinika:

Adulti b'esperjenza PI, kapsuli ta' Agenerase aktar qawwija

L-evidenza ta' effikaċja ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum hija ibbażata fuq studju PRO30017, studju *randomised open-label* fejn pazjenti b'esperjenza PI li esperjenzaw falliment viroloġiku (*viral load* ≥ 1000 kopja/ml) irċewew jew Agenerase (600mg darbtejn kuljum) flimkien ma' ritonavir (100mg darbtejn kuljum) jew inkella analogi tan-nukleosidi (NRTI) jew PI standard ta' kura (SOC), l-aktar magħmul aktar qawwi b' doża baxxa ta' RTV.

Mija u tlieta u sittin (163) pazjent b'virus sensitiv għal Agenerase, almenu PI iehor, u almenu NRTI iehor kienu inklużi fl-istudju sekondarju ta' PRO30017. L-analizi primarja assessjat in-nuqqas ta' inferjorità ta' APV/r għall-grupp SOC PI meta mqabbla ma' bidla mill-linja baži mwiežna skond il-hin (AAUCMB) f'*viral load* fil-plażma (HIV-1 RNA) f'gimgha 16 meta jintuża margni ta' nuqqas ta' nferjorità ta' 0.4 log₁₀ kopji/ml.

Riżultati f'gimgha 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Differenza fil- kura
<i>Karatteristiċi tal-linja bażi</i>			
Medja ta' HIV-1 RNA (kopji log ₁₀ /ml) (sensiela)	4.11 (2.51–5.97)	4.10 (2.34–6.07)	
Medja ta' CD4 (cells/ml) (sensiela)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Numri ta' PI meħuda qabel [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Numru medja ta' mutazzjonijiet primarji ¹ PI	1.0 (range 0-2)	1.0 (range 0-2)	
Numru ta' NRTI meħuda qabel [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Outcomes^a</i>			
Medja fil-plażma ta' HIV-1 RNA AAUCMB (kopji log ₁₀ /ml)	– 1.315	– 1.343	0.043 ^b (–0.250, 0.335) ^c
HIV-1 RNA anqas minn 400 kopja/ml (%) fil-plażma	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Intent To Treat Populazzjoni (Esposta): Analizi osservata

^b Differenza medja stratifikata

^c 95% confidence interval

¹ Il-mutazzjonijiet primarji kienu definiti mill-IAS USA fiż-żmien ta' l-analizi originali, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Tfal trattati hafna minn qabel, Agenerase mhux aktar qawwi

L-evidenza ta' effikaċja ta' Agenerase mhux qawwi kienet ibbażata fuq żewġ studji kliniċi mhux ikkontrollati b'288 tifel u tifla ta' bejn is-2 u t-18 il-sena infettati bl-HIV, li 152 minnhom kellhom esperjenza PI. L-istudji evalwaw is-soluzzjoni orali u kapsuli ta' Agenerase f'dożi ta' 15mg/kg tliet darbiet kuljum, 20mg/kg tliet darbiet kuljum, 20mg/kg darbtejn kuljum u 22.5mg/kg darbtejn kuljum għalkemm il-maġġoranza ingħataw 20mg/kg darbtejn kuljum. Dawk li kellhom almenu 13 il-sena u li kienu jiżnu almenu 50kg irċewew 1200mg Agenerase darbtejn kuljum. Ma ingħatatx doża baxxa ta' ritonavir flimkien u l-maġġoranza tas-suġġetti b'esperjenza PI kellhom esponiment minn qabel għal almenu wiehed (78%) jew tnejn (42%) tal-NRTI li ingħataw flimkien ma' Agenerase. F'gimgha 48, bejn wiehed u iehor 25% ta' dawk irreġistrati kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta' <10,000 kopji/ml u 9% kellhom <400 kopji/ml b'bidla medja mill-linja bażi ta' ċelluli CD4+ ta' 26 ċellula/mm³ (n=74).

Fuq bażi ta' din l-informazzjoni, għandha tingħata konsiderazzjoni bir-reqqa lill-benefiċċju mistenni ta' Agenerase mhux qawwi meta tkun qed tintgħażel l-aħjar kura għal tfal b'esperjenza PI.

Ma hemmx informazzjoni fuq l-effikaċja ta' Agenerase aktar qawwi fit-tfal.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment: wara li jinghata mill-halq, amprenavir jiġi assorbit malajr u tajjeb hafna. Il-bijodisponibiltà mhux maghrufa minhabba li ma teżistix preparazzjoni mediċinali li hija tajba sabiex tintuża għal ġol-vini. Madwar 90% ta' doża ta' amprenavir immarkat b'mod radjologiku ġiet misjuba fl-awrina u fl-iskart tal-ġisem primarjament bħala metaboliti ta' amprenavir. Wara li jinghata mill-halq, il-hin intermedju (t_{max}) sakemm tintlaħaq l-għola konċentrazzjoni ta' amprenavir fis-serum huwa ta' madwar siegħa sa sagħtejn għall-kapsuli u ta' madwar nofs siegħa sa siegħa fil-każ tas-soluzzjoni orali. Livell għoli iehor jintlaħaq wara madwar għaxra sa tnax-il siegħa u dan jista' jiġri minhabba dewmien fl-assorbiment jew minhabba ċirkolazzjoni enteroepatika.

Meta jinghataw dozi terapewtiċi (1200 mg darbtejn kuljum), il-valur intermedju tal-konċentrazzjoni fi stat stabbli massima ($C_{max,ss}$) tal-kapsuli huwa ta' 5.36 µg/ml (0.92-9.81) filwaqt li dak tal-konċentrazzjoni fi stat stabbli minima ($C_{min,ss}$) huwa ta' 0.28 µg/ml (0.12-0.51). Il-valur intermedju tal-AUC fuq perjodu ta' 12-il siegħa huwa ta' 18.46 µg.h/ml (3.02-32.95). Instab li l-kapsuli tal-50 mg u dawk tal-150 mg huma bijoekwivalenti. Il-bijodisponibbiltà totali tas-soluzzjoni orali meta mogħtija fl-istess doża hija inqas minn dik tal-kapsuli. Fil-fatt l-AUC u C_{max} huma madwar 14% u 19% anqas rispettivament (ara 4.2).

Filwaqt li meta amprenavir jinghata ma' l-ikel jkun hemm tnaqqis ta' 25% fl-AUC, ma jkun hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjoni ta' amprenavir wara 12-il siegħa minn xhin tkun inghatat id-doża (C_{12}). Ghalkemm l-ikel itellef l-ammont u r-rata ta' assorbiment, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-konċentrazzjoni fi stat stabbli fl-izjed punt baxx ($C_{min,ss}$) meta gie mehud l-ikel.

Distribuzzjoni: il-volum ta' distribuzzjoni hekk kif jidher, huwa ta' madwar 430 litru (6 l/kg jekk tiehu piż tal-ġisem ta' 70kg). Dan il-valur jissuggerixxi li l-volum ta' distribuzzjoni huwa akbar, b'amprenavir jinfirx fit-tessuti tal-ġisem lil hinn sewwa miċ-ċirkolazzjoni ġenerali. Il-konċentrazzjoni ta' amprenavir fil-fluwidu ċerebrospinali hija inqas minn 1% ta' dik fil-plażma.

Fi studji *in vitro*, il-kwantità ta' amprenavir li tehel mal-proteini tad-demem hija ta' madwar 90%. Amprenavir huwa l-biċċa l-kbira mwahhal ma' alpha-1-acid glycoprotein (AAG), iżda xi ftit minnu jehel ukoll ma' l-albumina. Gie muti li l-konċentrazzjoni ta' l-AAG naqset waqt kura bil-mediċini antiretrovirali. Dan iċ-ċaqliq iġib miegħu tnaqqis fil-konċentrazzjoni totali fil-plażma tas-sustanza attiva, iżda x'aktarx li l-kwantità ta' amprenavir mhux imwahhal, li huwa l-forma attiva, ma tinbidilx. Ghalkemm il-konċentrazzjoni assoluta tas-sustanza attiva mhux imwahhla tibqa kostanti, il-kwantità tas-sustanza attiva mhux imwahhla tvarja skond kif tkun il-konċentrazzjoni totali tas-sustanza attiva fil-istat fiss u kif tinbidel mis- $C_{max,ss}$ sa $C_{min,ss}$ tul il-hin li jgħaddi wara li tinghata d-doża. Dan iwassal sabiex ikun hemm ċaqliq fil-volum ta' distribuzzjoni apparenti tas-sustanza attiva kollha, iżda il-volum ta' distribuzzjoni tas-sustanza attiva mhux imwahhla ma jinbidilx.

Ma ġewx osservati reazzjonijiet klinikament importanti ma' mediċini ohra li huma l-biċċa l-kbira mwahhla ma' l-AAG u li jistgħu jikkawżaw problemi minhabba li xi mediċina tista' taqlà lill-ohra minn ma' din il-proteina. Għalhekk ftit hemm probabbiltà li jseħhu reazzjonijiet mhux mixtieqa bejn amprenavir u mediċini ohra minhabba ċaqliq ta' wiehed lil iehor minn fuq il-proteini tad-demem.

Metaboliżmu: amprenavir huwa l-biċċa l-kbira metabolizzat fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispiċċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 3%. Il-mod prinċipali ta' kif isehh dan il-metaboliżmu huwa permezz ta' l-enzima CYP3A4 taċ-citokromju P450. Amprenavir huwa substrat u inibitur ta' CYP3A4. Għalhekk mediċini li huma stimulanti, inibituri jew substrati ta' CYP3A4 għandhom jintużaw b'attenzjoni kbira meta jinghataw flimkien ma' Agenerase (ara 4.3, 4.4, 4.5).

Eliminazzjoni: il-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' amprenavir mill-plażma tvarja bejn 7.1 għal 10.6 siegħat. Il-half-life ta' amprenavir fil-plażma tiżdied meta l-kapsuli ta' Agenerase jinghataw flimkien ma' ritonavir. Wara li ngħataw aktar minn doża wahda ta' amprenavir permezz tal-halq (1200 mg darbtejn kuljum), ma kienx hemm akkumulazzjoni kbira tas-sustanza attiva. Ir-rotta ta' mnejn jiġi

eliminat mill-ġisem amprenavir huwa permezz ta' metabolizmu fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispicċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 3%. Il-forom kollha li jirriżultaw wara l-metabolizmu u l-amprenavir li jibqà mhux metabolizzat jagħmlu tajjeb għal madwar 14% tad-doża ta' amprenavir li tkun ingħatat u li tkun spicċat fl-awrina, u għal madwar 75% fil-ħmieġ.

Każijiet speċjali:

Użu fit-tfal: il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir fit-tfal (minn erba' snin 'il fuq) jixbħu lil dawk fil-kbar. Dożi ta' 20 milligramma/kg darbtejn kuljum u ta' 15 milligramma/kg tliet darbtejn kuljum ta' kapsuli ta' Agenerase kienu jixbħu hafna d-doża ta' 1200 mg darbtejn kuljum fil-kbar għaliex jipprovdu bejn wiehied u iehor l-istess livell ta' amprenavir. L-ammont ta' kemm l-amprenavir jinfirx madwar il-ġisem huwa ta' 14% inqas meta jittiehed bħala soluzzjoni orali milli bħala kapsuli. Għalhekk, il-kapsuli ta' Agenerase u s-soluzzjoni orali ta' Agenerase ma jistgħux jiġu mibdula ma' xulxin fuq bażi ta' milligramma għal milligramma.

Użu fix-xjuħ: il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir ma' ġewx studjati f'pazjenti li l-età tagħhom hija minn 65 sena 'il fuq.

Indeboliment tal-Kliwi: ma sarux studji partikulari fuq nies li għandhom hsara fil-kliwi. Inqas minn 3% tad-doża effettiva ta' amprenavir tispicċa fl-awrina mingħajr ma tinbidel. L-impatt li thalli hsara fil-kliwi fuq l-eliminazzjoni ta' amprenavir għandu jkun mill-inqas u għalhekk ma jkunx hemm il-ħtieġa ta' xi ċaqliq fid-doża fil-bidu tal-kura.

Indeboliment tal-Fwied: hsara moderata jew serja fil-fwied iġġib bidla sinjifikanti fil-proprietajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir. L-AUC żdied b'madwar tliet darbtejn aktar f'dawk il-pazjenti li kellhom hsara moderata filwaqt li f'dawk li kellhom hsara serja żdied b'erba darbtejn aktar. L-ammont ta' clearance naqas ukoll bl-istess mod bħal AUC. Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase m'għandix tintuża f'pazjenti li jbatu minn hsara jew insuffiċjenza tal-fwied (ara 4.3)

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studji fit-tul li saru fil-ġrieden u fil-firien sabiex jiġi muri jekk amprenavir huwiex karċinogen, instabu tumuri beninni tat-tip adenoma fiċ-ċelluli tal-fwied ta' l-irġiel. Dan sehh meta kien hemm livelli ta' medicina li kienu għal darbtejn aktar (fil-ġrieden) u għal 3.8 darbtejn aktar (fil-firien) minn dawk li jintlaħqu fil-bnedmin meta jiġu mogħtija 1200 mg darbtejn kuljum ta' amprenavir waħdu. Fil-ġrieden irġiel sehh tibdil fil-foci taċ-ċelluli tal-fwied meta nġhataw doża li kienet ta' l-anqas darbtejn aktar minn dik normali fil-bnedmin.

Kien hemm inċidenza akbar ta' karċinoma taċ-ċelluli tal-fwied fil-gruppi kollha ta' ġrieden irġiel li nġhataw amprenavir. Iżda din iż-żieda ma' ġietx mitqiesa bħala waħda importanti u statistikament differenti meta mqabbla ma' gruppi oħra ta' ġrieden irġiel li kienu qed jintużaw bħala kontroll. Il-proċess ta' kif jizviluppaw dawn it-tumuri fil-fwied ma ġiex spjegat u lanqas ma huwa ċert jekk dawn għandhom importanza għall-bniedem. Mit-tagħrif miġbur mill-istudju fil-bniedem, kemm dak miġbur mill-istudji kliniċi kif ukoll minn dak miġbur wara li l-medicina ġiet introdotta fis-suq, ma jidherx li dawn is-sejbiet huma ta' mportanza fl-użu kliniku.

Ma' nstabx li amprenavir jikkawża tibdil ġenetiku jew jagħmel hsara lill-ġeni meta saru numru ta' analizi *in vivo* u *in vitro* li kienu jaraw jekk jikkawżax hsara ġenetika. Dawn kienu jinkludu *bacterial reverse mutation (Ames Test)*, tumuri malinni fil-glandola limfatika tal-ġrieden, *rat micronucleus* u *chromosome aberration* fil-limfotiċi umani.

Fi studji tossikoloġiċi li saru f'annimali adulti s-sejbiet li saru u li huma ta' importanza klinika kienu kważi kollha problemi tal-fwied u gastro-intestinali. L-effetti tossiċi fil-fwied kienu jikkonsistu f'żieda fl-eżimi tal-fwied, żidiet fil-piż tal-fwied u effetti oħra mikroskopiċi bħal nekrozi fiċ-ċelluli tal-fwied. Wiehied jistà joqgħod attent għal din it-tossiċità fil-fwied kif ukoll jinduna biha waqt l-użu kliniku. Dan jistà jsir billi jiġu mkejla l-AST, l-ALT u l-attività ta' alkaline phosphatase. Madankollu qatt ma'

gie muri li sehhet xi hsara importanti fil-fwied f'dawk il-pazjenti li gew ikkurati waqt l-istudji klinici, kemm waqt l-użu ta' Agenerase kif ukoll wara li dan gie mwaqqaf.

Il-fertilità qatt ma sarilha hsara permezz ta' amprenavir.

Fl-istudji li saru fl-animali ma kienx hemm tossicità lokalizzata jew potenzjal għal sensibilizzazzjoni, għalkemm kien sinjali ta' irritazzjoni fl-għajnejn tal-fniek.

Fi studji tossikologiċi li saru f'animali żgħar, li gew mogħtija l-medicina minn meta kellhom erbat ijiem, kien hemm mortalità għolja kemm f'dawk l-animali li kienu qed jintużaw bħala kontroll kif ukoll f'dawk li kienu qed jingħataw amprenavir. Dawn is-sejbiet juru li animali żgħar ikunu għadhom ma żviluppawx il-metaboliżmu tagħhom għal kollox, li permezz tiegħu jkunu jistgħu inehhu mill-gisem amprenavir jew xi parti oħra kimika tal-formulazzjoni (bħal *propylene glycol*, PEG 400). Madanakollu ma' jistax jiġi eskluż li seta' kien hemm reazzjoni anafilattika għal PEG 400. Fi studji klinici għadu ma' ġie stabbilit kemm huwa ta' periklu u effikaċi l-użu ta' amprenavir fi tfal taht l-erbà snin.

Fi ġrieden, fniek u firien tqal ma' kienx hemm effetti kbar fuq il-fetu. Madankollu, meta l-livelli tal-medicina fil-plażma kienu baxxi mhux hazin (fil-fniek) jew ftit li xejn oghla (fil-firien), minn dawk mistennija wara li tingħata doża normali fil-bniedem, sehhew xi tibdiliet żgħar, bħal ma' huma titwil fil-glandola tat-timu u xi varjazzjonijiet fl-istruttura ta' l-iskelettru. Dawn jindikaw li kien hemm dewmien fl-izvilupp. Kien misjub li kien hemm zieda fil-piż tal-plaċenta fil-fenek u fil-far, li kienet marbuta skond ma' kemm tkun id-doża mogħtija. Dan juri li jista' jkun hemm effett fuq il-funzjoni tal-plaċenta. Għalhekk huwa rakkomandat li nisa li għad jista' jkollhom it-tfal u li qed jiehdu Agenerase għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Propylene glycol,
macrogol 400 (PEG 400),
d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate,
acesulfame potassium,
saccharin sodium,
sodium chloride,
toġhma ta' bubblegum ta' l-gheneb artifiċjali,
toġhma ta' peppermint naturali,
menthol,
citric acid,
anhydrous,
sodium citrate dihydrate,
ilma ppurifikat.

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Dak li jibqa mis-soluzzjoni orali 15-il ġurnata wara li jkun infetħ il-flixxun, għandu jiġi mormi.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexkun abjad magħmul mil-propilin ta' densità għolja (HDPE) li fih 240 ml ta' soluzzjoni orali. Fil-pakkett għandek issib ukoll tazza tal-kejl ta' 20 ml.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/148/004

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ottubru 2000

Data ta' l-aħħar tiġdid: 17 ta' Novembru 2005

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

A. DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

**A. DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA
RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Kapsuli rotob

- Glaxo Operations UK Limited, fil-kummerċ Glaxo Wellcome Operations
Triq Priory, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Renju Unit
L-awtorizzazzjoni tal-manifattura giet mahruġa fi 30 ta' Ġunju 1995 mill-Aġenzija tal-
Kontroll tal-Mediċini, Market Towers, 1 Sqaq Nine Elms, Vauxhaull, Londra SW8 5NQ,
Renju Unit.

Soluzzjoni Orali

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-
manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU
IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-
Prodott, sezzjoni 4.2).

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU
MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Id-Detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq ikompli jissottometti Periodic Safety
Update Reports kull sena.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
FULJETT TAT-TIKKETTA TA' FUQ IL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Agenerase 50 mg kapsuli rotob
Amprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula fiha 50 mg amprenavir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Dan il-prodott fih glycerol, sorbitol E420 u propylene glycol
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

480 kapsuli rotob

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal halq

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS [XX/SSSS]

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 ONN
Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/148/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
FULJETT TAT-TIKKETTA TA' FUQ IL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Agenerase 150 mg kapsuli rotob
Amprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula fiha 150 mg amprenavir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Dan il-prodott fih glycerol, sorbitol E420 u propylene glycol
Ara l-fuljett ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

240 kapsuli rotob

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Uzu ghal halq

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS [XX/SSSS]

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 ONN
Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID

EU/1/00/148/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Agenerase 150 mg kapsuli rotob
Amprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula fiha 150 mg amprenavir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Dan il-prodott fih propylene glycol, potassium u sodium
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kontenut tal-pakkett: Żewġt ifliexken, kull wiehed fih 240 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal halq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS [XX/SSSS]

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 ONN
Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/148/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Agenerase 15 mg/ml soluzzjoni orali
Amprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

15 mg/ml amprenavir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Dan il-prodott fih propylene glycol, potassium u sodium
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Il-flixxun fih : 240 ml ta' soluzzjoni orali li fiha 15 mg/ml ta' amprenavir
Fil-pakkett għandek issib tazza tal-kejl ta' 20 ml.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal halq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS [XX/SSSS]

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C

Dak li jibqa mis-soluzzjoni orali 15-il gurnata wara li jkun infetħ il-flixxun, għandu jiġi mormi.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.
--

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTURTA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 ONN
Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/00/148/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
FULJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Agenerase 15 mg/ml soluzzjoni orali
Amprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

15 mg/ml amprenavir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Dan il-prodott fih propylene glycol, potassium u sodium
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Il-flixkun fih : 240 ml ta' soluzzjoni orali li fiha 15 mg/ml ta' amprenavir
Fil-pakkett għandek issib tazza tal-kejl ta' 20 ml.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal halq

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS [XX/SSSS]

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

Dak li jibqa mis-soluzzjoni orali 15-il gurnata wara li jkun infetħ il-flixkun, għandu jiġi mormi.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 ONN
Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/00/148/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medikinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF : INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Agenerase 50 mg, kapsuli rotob
Amprenavir

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn tergà taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Agenerase u għalxiex jintuza
2. Qabel ma tiehu Agenerase
3. Kif għandek tiehu Agenerase
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Agenerase
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUM AGENERASE U GĦALXIEX JINTUZA

Agenerase jagħmel parti minn grupp ta' medicini antivirali li jissejju inibituri protease. Dawn il-medicini jintużaw fil-kura tal-vajrus tal-HIV.

Agenerase jintuza fl-adulti u tfal minn erbà snin 'il fuq, li huma infettati bl-HIV-1 u li jkunu għamlu żmien taht kura bil-inibituri protease. Agenerase huwa preskritt sabiex jintuza flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra. Fil-bicċa l-kbira tal-każi t-tabib tiegħek ser jordnalek sabiex tiehu il-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir sabiex isahħah l-effetti tiegħu. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Agenerase huwiex tajjeb għalik wara li jkun għamel it-testijiet meħtieġa biex jara jekk hemmx xi reżistenza minn naha tal-vajrus kif ukoll wara li jkun studja l-kura li tkun diġà haadt.

Ma giex muri li amprenavir flimkien ma' ritonavir huwa ta' benefiċċju f'dawk il-pazjenti li qatt qabel ma jkunu rċevew kura bl-inibituri protease.

2. QABEL MA TIEHU AGENERASE

Tiehu Agenerase:

-jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal amprenavir jew sustanzi ohra ta' Agenerase

-jekk inti tbat minn hsara serja jew kbira fil-fwied. (ara 'Oqghod attent hafna b' Agenerase).

-jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini:

- astemizole jew terfenadine (li s-soltu jintużaw biex jikkuraw s-sintomi ta' l-allergiji – dawn il-medicini tista ssibhom mingħajr riċetta)
- pimozone (li jintuza biex jikkura l-iskizofrenija)
- cisapride (li jintuza biex jallewa ċerti problemi fl-istonku)
- derivati ergot (li jintużaw biex jikkuraw l-uġiħ ta' ras)
- rifampicin (li jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi)
- amiodarone, quinidine (li jintużaw biex jikkuraw battitu mhux normali tal-qalb)
- flecainide u propafenone (medicini tal-qalb)
- triazolam u midazolam orali (jittiehed mill-halq) (jintużaw biex jgħinuk torqod u / jew biex itaffu l-ansjeta')
- bepridil (li jintuza biex jikkura l-pressjoni għolja)

-jekk qed tiehu mediċini li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) għax dawn jistgħu itellfu lil Agenerase milli jaħdem kif suppost (ara 'Qabel ma tiehu/tuża mediċini ohra).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn dawn il-kundizzjonijiet imsemmija, jew qed tiehu xi mediċini msemmija hawn fuq

Oqgħod attent hafna b'Agenerase:

Inti tkun trid tiehu Agenerase kuljum. Din il-mediċina tgħin sabiex trazzan il-marda tiegħek iżda mhix kura li tfejjaq infezzjoni tal-HIV. Inti xorta tista tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor li huma assoċjati mal-marda tal-HIV. Għandek tibqà żżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Qatt ma għandek twaqqaf din il-mediċina mingħajr ma' qabel tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk it-tabib tiegħek ordnalek biex tiehu l-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir sabiex isahħa l-effett tagħhom, għandek tkun żgur li qabel tibda taqra l-fuljett ta' tagħrif ta' ritonavir.

Bħalissa m'hemmx tagħrif biżżejjed sabiex wiehed jirrikmanda l-użu ta' Agenerase fi tfal iżgħar minn erbà snin. Hekk ukoll m'hemmx tagħrif biżżejjed sabiex wiehed jirrikmanda l-użu tal-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir fi tfal ta' bejn l-erbà u tnax-il sena jew f'pazjenti li jiżnu anqas minn hamsin kilogramm.

Agenerase jista' ma jkunx jaqbel ma' mediċini ohra li inti tkun qed tiehu. Għalhekk huwa importanti hafna li qabel tibda tiehu din il-mediċina taqra sewwa l-parti li jmiss ta' dan il-fuljett imsejja "Użu ta' mediċini ohra".

Inti għandek dejjem tavża lit-tabib tiegħek dwar xi mard li inti għandek jew li setà kellek qabel.

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti kont jew qed tbat minn mard fil-fwied. Pazjenti li huma morda kroniċi bl-epatite B jew C u li jingħataw mediċini antiretrovirali ikunu f'riskju akbar li jsufu minn effetti mhux mixtieqa fil-fwied li jkunu serji u ta' periklu għal hajjithom. Hafna drabi jkun hemm bżonn ta' testijiet tad-demmi sabiex il-funzjoni tal-fwied tinżamm taht osservazzjoni.
- L-użu flimkien ta' Agenerase u ritonavir f'pazjenti li jbatu minn mard fil-fwied għadu qatt ma' gie studjat. Jekk inti tbat minn mard serju fil-fwied m'għandek qatt tuża dawn il-mediċini flimkien.
- L-użu tal-kapsuli ta' Agenerase (iżda mhux flimkien ma' ritonavir) gie studjat f'pazjenti li jbatu minn hsara fil-fwied. Jekk inti tbat minn mard fil-fwied u t-tabib tiegħek jiddeċiedi li għandu jtik il-kapsuli ta' Agenerase (iżda mhux flimkien ma' ritonavir) jista' jkun hemm xi tibdil fid-doża li inti ser tingħata.
- Kien hemm każi fejn giet irrapurtata zieda fil-fsada f'pazjenti li jsufu mill-emofilja u li kienu qed jiehdu l-inibituri protease. Ir-raġuni għalfejn seħħ dan ma saritx magħrufa. Jista' jkun li tkun tinhtieg aktar factor VIII sabiex twaqqaf din il-fsada.
- Jista' jkun hemm taqsim mod ieħor, zieda jew telf fix-xaħam tal-ġisem f'dawk li qed jiehdu tahlita ta' mediċini antiretrovirali. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tara xi tibdil fix-xaħam ta' ġismek.
- F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV (AIDS), u li kellhom infezzjonijiet opportunistiċi fil-passat, jistgħu jgħorġu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit wara li jinbeda it-trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fis-sistema immuni tal-ġisem, li thalli lil-ġisem jiggieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr ma kienu qed jagħtu sintomi. Jekk tinnota xi sintomi ta' infjammazzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek mill-ewwel.
- Jekk thossok inkwetat dwar xi problemi ohra ta' saħħa li jista' jkollok tkellem mat-tabib tiegħek.

Problemi fl-għadam

Xi pazjenti li jiehdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjah ostejonekrozi (il-mewt tat-tessut ta' l-għadam minhabba nuqqas ta' ċirkolazzjoni għall-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, trazzin kbir fl-immunità u indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli fost ohrajn, jistgħu ikunu ftit mill-hafna fatturi ta' riskju biex tiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' ostejonekrozi huma eghbusija tal-ġogi,

uġiġh (speċjalment fil-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqtaq. Jekk tinnotta xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Il-kura b'Agenerase ma tnaqqasx ir-riskju li wieħed ixxerred l-HIV permezz ta' kuntatti sesswali jew permezz tad-demm. Għalhekk għandek dejjem tibqa tiegħu kull prekawzjoni possibbli sabiex dan ma jsehhx.

Meta tiegħu / tuża mediċini oħra

Qabel tibda tiegħu Agenerase, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib jew spiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, jew haadt dan l-aħhar, xi mediċini oħra, anki dawk bla riċetta tat-tabib. Dan huwa **importanti hafna** minhabba li meta xi mediċini jittiehdu fl-istess waqt ma' Telzir u ritonavir dan jista' jwassal għal żieda jew nuqqas fl-effett li dawn il-mediċini jista' jkollhom. Dan kultant jista' jwassal għal kondizzjonijiet medikali serji.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tiegħu** flimkien ma' Telzir (jekk jogħġbok ara 'Tiegħu Telzir' għal aktar informazzjoni)

Agenerase jista' ma jaqbilx ma' xi mediċini oħrajn. M'għandekx tiegħu l-mediċini li ġejjin flimkien ma' Agenerase sakemm mhux bl-ordni tat-tabib tiegħek: anestetici (i.e. lidocaine), antibijotiċi (i.e. rifabutin, clarithromycin, dapsone u erythromycin), antifungi (i.e. ketoconazole, itraconazole), antimalariji (i.e. halofantrine), mediċini antikonvulsivi (i.e. carbamazepine, phenytoin, u phenobarbital), imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine u verapamil) mediċini li jibaxxu l-kolesterol (i.e. atorvastatin, lovastatin u simvastatin), mediċini għal problemi fl-erezzjoni (i.e. sildenafil u vardenafil), impedituri reverse transcriptase mhux nukleosidi (i.e. delavirdine, efavirenz u nevirapine), opjojdi (i.e. methadone), ormoni bħal estrogeni u proġestogeni (eż kontraċettivi ormonali bħall- 'pillola'), xi glukokortikojdi (i.e. fluticasone propionate u budesonide), antidepressanti triċikliċi (i.e. desipramine u nortriptyline), sustanzi sedattivi (i.e. midazolam meta jingħata fil-vina), u oħrajn (i.e. clozapine, u loratadine).

Jekk qed tiegħu mediċini li jistgħu jikkawżaw effetti mhux mixtieqa li huma serji, bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lidocaine, cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, antidepressanti triċikliċi u warfarin, fl-istess hin ma' Agenerase, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħmel testijiet oħra tad-demm sabiex jevita kemm jista' jkun problemi ta' sigurtà tas-saħħa li jistgħu jinqalghu.

Jekk qed tiegħu l-pillola kontraċettiva huwa rrakkomandat li tuża metodi oħra mhux ormonali ta' kontraċezzjoni (bħal kondom) biex tevita t-tqala waqt li tkun qed tiegħu Agenerase. L-użu flimkien ta' Agenerase u l-pillola kontraċettiva jista' jwassal għal nuqqas fl-effett terapewtiku ta' Agenerase.

Meta tiegħu Agenerase ma' l-ikel u max-xorb

Il-pilloli ta' Telzir għandek tiblagħhom shaħ bl-ilma jew xorb ieħor. Jistgħu jittiehdu ma' jew mingħajr ikel.

Tqala u Treddigh

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew għandek hsieb li tinqabad tqila dalwaqt. Is-sigurtà ta' Agenerase waqt it-tqala mhix magħrufa. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu xi mediċina.

M'għandekx tredda lit-tarbija tiegħek waqt li qed tiegħu Agenerase. Huwa rrakkomandat li nisa li huma HIV positive ma jreddghux lit-trabi tagħhom u dan sabiex jevitaw it-tixrid tal-HIV.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effett li jista' jkollu Agenerase fuq min isuq, juża għodda jew iħaddem magni. Agenerase iqabbdex sturdament, m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Agenerase

Dawn il-kapsuli fihom glycerol. Din tistà twassal għal effetti mhux mixtieqa jekk tittiehed doża għolja izjed mis-soltu. Glycerol jista jikkawża uġigh ta' ras, taqlib fl-istonku u dijarea.

Dawn il-kapsuli fihom ukoll is-sorbitol. Jekk it-tabib tiegħek qallek li ma jaqblux miegħek xi tipi ta' zokkor, ikkuntatja lit-tabib tiegħek qabel ma' tiehu dan il-prodott mediċinali.

Minhabba li l-kapsuli ta' Agenerase fihom il-vitamina E, m'għandekx tiehu xi vitamini ohra li fihom il-vitamina E.

3. KIF GHANDEK TIEHU AGENERASE

Dejjem għandek tiehu Agenerase skond ma' jgħidlek it-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew spizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk ikollok bżonn tiehu mediċini kontra l-aċidu fl-istonku jew xi mediċina li fiha hemm mediċina ohra għal kontra l-aċidu fl-istonku (bħal didanosine), inti għandek tehodha ta' l-anqas siegħa qabel jew wara li tkun ħadt Agenerase. Jekk dan ma jsirx jistà jwassal għal tnaqqis fl-effetti ta' Agenerase.

- Għandek tibla il-kapsuli ta' Agenerase shaħ flimkien ma' tazza ilma jew xi xarba ohra. Tistà tiehu l-kapsuli kemm ma' l-ikel kif ukoll wahidhom.
- *Adulti u adoloxxenti minn 12-il sena 'l fuq (piż tal-gisem aktar minn 50kg):* id-doża normali ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 600 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum, flimkien ma' mediċini antiretrovirali ohra. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jkun ahjar jekk inti ma' tiehux ritonavir, inti jkollok bżonn tiehu doża akbar ta' Agenerase (1200 mg darbtejn kuljum).
- *Tfal (minn 4 sa 12-il sena) u pazjenti li għandhom piż tal-gisem inqas minn 50kg:* id-doża mehtieġa tiġi maħduma mit-tabib tiegħek skond il-piż tiegħek. Id-doża normali ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 20 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-gisem darbtejn kuljum. Qatt m'għandekx tiehu aktar minn 2400 mg kuljum. F'xi każi fejn jinghataw mediċini ohra flimkien ma' Agenerase, it-tabib tiegħek jistà jbidel id-doża ta' Agenerase.

Sabiex inti tgawdi mill-benefiċċji kollha ta' Agenerase, huwa mportanti hafna li inti tiehu d-doża kollha hekk kif ordnat mit-tabib tiegħek.

Tezisti soluzzjoni orali ta' Agenerase li hija tajba għat-tfal jew għal daww il-kbar li m'humiex kapaċi jibilgħu l-kapsuli.

Jekk tiehu Agenerase aktar milli suppost

Jekk ħadt aktar Agenerase minn kemm ordnalek it-tabib, għandek tkellem lit-tabib jew spizjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Agenerase:

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Agenerase għandek tehodha hekk kif tiftakar. Wara tistà tkompli bħal qabel. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Agenerase

M'għandekx tieqaf tiehu Agenerase mingħajr ma tistaqsi lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Agenerase jista' jagħmel effetti mhux mixtieqa, għalkemm mhux kulhadd ikollu. Waqt il-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV mhux dejjem ikun possibbli li wiehed jghid jekk xi effetti mhux mixtieqa li jinħassu jkunux gejjin minhabba Agenerase jew minhabba xi medicina ohra li tkun qed tinghata jew mill-marda tal-HIV nfisha. Għalhekk jekk thoss xi tibdil fis-sahha tiegħek għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa komuni hafna (dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn 10 f' 100 pazjent trattat)

- Ugiġh ta' ras, thossok għajjen
- Diareja, thossok imqalla, rimettar, gass
- Raxx fil-Ġilda (hamra, mtella jew bil-hakk) - Xi drabi r-raxx fil-ġilda jista' jkun qawwi u inti jkollok b'zonn twaqqaf din il-medicina.
- Żidiet fil-kolesterol (tip ta' xaham) fid-demmm. It-tabib tiegħek jissorvelja il-livelli ta' xaham fid-demmm tiegħek qabel u waqt kura b' Agenerase.

Effetti mhux mixtieqa komuni (dawn jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fit-triglycerides (tip ta' xaham fid-demmm), bidla fis-sura tal-ġisem minhabba distribuzzjoni differenti tax-xaham.
- Taqlib fil-burdata, dipressjoni, diffikulta fl-irqad, nuqqas ta' aptit
- Textix u tneħħim madwar ix-xuftejn u l-halq, ċaqlieq bla kontroll
- Ugiġh, skomdu jew aċtu żejjed fl-istonku, ippurgar mahlul
- Żieda fl-enzimi li jipproduċi l-fwied li jissejhu transaminases, zieda f-enzima li tipproduċi l-frixa li tissejjaħ amylase

Effetti mhux mixtieqa mhux komuni (dawn jistgħu jaffettwaw anqas minn 1 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fiz-zokkor fid-demmm . It-tabib tiegħek jissorvelja il-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek qabel u waqt kura b' Agenerase.
- Żieda fid-demmm ta' sustanza li tissejjaħ bilirubin
- Nefha fil-wiċċ, ix-xuftejn u l-ilsien (angioedema)

Effetti mhux mixtieqa rari (dawn jistgħu jaffettwaw 1 f' 1000 pazjent trattat)

- Reazzjoni fil-ġilda qawwija jew ta' periklu għall-hajja (sindromu ta' Stevens Johnson)

Effetti mhux mixtieqa ohrajn li jistgħu jiġru

F'dawk il-pazjenti li jbatu minn emofilija tip A u B kien hemm rapporti ta' zieda fil-fsada waqt l-użu tal-inibituri protease. Jekk dan jiġri lilek, kellek lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ġew irrapurtati każi ta' ugiġh jew indebboliment fil-muskoli, l-aktar f'kura antiretrovirali permezz ta' inibituri protease u analogi tan-nukleosajd. F'okkażjonijiet rari dawn kienu ta' natura serja (*rhabdomyolysis*).

It-terapija kombinata antiretrovirali tista' twassal għal tibdil fis-sura tal-ġisem minhabba lipodistrofija. Dan it-tibdil jinkludi telf ta' xaham mis-saqajn, mill-idejn u mill-wiċċ, zieda ta' xaham addominali (maż-żaqq) u ma' organi interni ohra tal-ġisem, tkabbir tas-sider u hotba ta' xaham fuq wara tal-ghonq (*buffalo hump*). Il-kawża u l-effetti fit-tul fuq is-sahha tal-pazjenti ta' dan it-tibdil għadhom mhux magħrufa. It-terapija kombinata antiretrovirali tista' twassal għal zieda fl-aċidu laktiku u fiz-zokkor fid-demmm, zieda ta' xaham fid-demmm u rezistenza għall-insulina.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN AGENERASE

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

M'għandekx tuża Agenerase wara d-data li jiskadi li tidher fuq il-kartuna. Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Agenerase

Is-sustanza attiva hi amprenavir
Kull kapsula ratba fiha 50 mg ta' amprenavir

Sustanzi oħra fil-kapsula jinkludu d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), macrogol 400 (polyethylene glycol 400) u propylene glycol. Il-qoxra tal-kapsula fiha gelatin, glycerol, tahlita likwida ta' d-sorbitol u sorbitans, titanium dioxide, red printing ink.

Id-Dehra ta' Agenerase u l-kontenuti tal-pakkett:

Agenerase 50 mg kapsuli rotob jigu fi fliexken li kull wieħed fih 480 kapsula ratba. Dawn il-kapsuli rotob għandhom forma rettangolari, huma opaki b'lewn abjad mahmuġ jkangi għall-krema u stampati bl-ittri GX CC1.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Manifattur

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

Sid l-Awtorizzazzjoni għall-kummerċ

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok għamel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Agenerase 150 mg, kapsuli rotob
Amprenavir

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn tergà taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx taghtiha lil persuni ohra. Tista' taghmlilhom il-hsara, anki jekk ikollom l-istess sintomi bhal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Agenerase u għalxiex jintuza
2. Qabel ma tiehu Agenerase
3. Kif għandek tiehu Agenerase
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Agenerase
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUM AGENERASE U GĦALXIEX JINTUZA

Agenerase jagħmel parti minn grupp ta' medicini antivirali li jissejhu inibituri protease. Dawn il-medicini jintużaw fil-kura tal-vajrus tal-HIV.

Agenerase jintuza fl-adulti u tfal minn erbà snin 'il fuq, li huma infettati bl-HIV-1 u li jkunu għamlu żmien taht kura bl-inibituri protease. Agenerase huwa preskritt sabiex jintuza flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra. Fil-bicċa l-kbira tal-każi t-tabib tieghek ser jordnalek sabiex tiehu il-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir sabiex isahħah l-effetti tiegħu. It-tabib tieghek jiddeċiedi jekk Agenerase huwiex tajjeb għalik wara li jkun għamel it-testijiet mehtieġa biex jara jekk hemmx xi reżistenza minn naha tal-vajrus kif ukoll wara li jkun studja l-kura li tkun diġà hadt.

Ma giex muri li amprenavir flimkien ma' ritonavir huwa ta' benefiċċju f'dawk il-pazjenti li qatt qabel ma jkunu rċevew kura bl-inibituri protease.

2. QABEL MA TIEHU AGENERASE

Tiehux Agenerase:

-jekk inti allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal amprenavir jew sustanzi ohra ta' Agenerase

-jekk inti tbat minn hsara serja jew kbira fil-fwied. (ara Oqghod attent hafna b'Agenerase)

jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini:

- astemizole jew terfenadine (li s-soltu jintużaw biex jikkuraw s-sintomi ta' l-allergiji – dawn il-medicini tista ssibhom mingħajr riċetta)
- pimizide (li jintuza biex jikkura l-iskizofrenija)
- cisapride (li jintuza biex jallewa ċerti problemi fl-istonku)
- derivati ergot (li jintużaw biex jikkuraw l-uġiħ ta' ras)
- rifampicin (li jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi)
- amiodarone, quinidine (li jintużaw biex jikkuraw battitu mhux normali tal-qalb)
- flecainide u propafenone (medicini tal-qalb)

- triazolam u midazolam orali (jittiehed mill-halq) (jintużaw biex jgħinuk torqod u / jew biex itaffu l-ansjeta')
- bepridil (li jintuża biex jikkura l-pressjoni għolja)
- jekk qed tiehu mediċini li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) għax dawn jistgħu itellfu lil Agenerase milli jahdem kif suppost (ara 'Qabel ma tiehu/tuża mediċini ohra).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn dawn il-kundizzjonijiet imsemmija, jew qed tiehu xi mediċini msemmija hawn fuq

Oqghod attent hafna b'Agenerase:

Inti tkun trid tiehu Agenerase kuljum. Din il-mediċina tgħin sabiex trazzan il-marda tiegħek iżda mhix kura li tfejjaq infezzjoni tal-HIV. Inti xorta tista tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor li huma assoċjati mal-marda tal-HIV. Għandek tibqà żżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Qatt ma għandek twaqqaf din il-mediċina mingħajr ma' qabel tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk it-tabib tiegħek ordnalek biex tiehu l-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir sabiex isahhah l-effett tagħhom, għandek tkun żgur li qabel tibda taqra l-fuljett ta' tagħrif ta' ritonavir.

Bħalissa m'hemmx tagħrif biżżejjed sabiex wiehed jirrikmanda l-użu ta' Agenerase fi tfal iżgħar minn erbà snin. Hekk ukoll m'hemmx tagħrif biżżejjed sabiex wiehed jirrikmanda l-użu tal-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir fi tfal ta' bejn l-erbà u tnax-il sena jew f'pazjenti li jiżnu anqas minn hamsin kilogramm.

Agenerase jista' ma jkunx jaqbel ma' mediċini ohra li inti tkun qed tiehu. Għalhekk huwa importanti hafna li qabel tibda tiehu din il-mediċina taqra sewwa l-parti li jmiss ta' dan il-fuljett imsejja "Użu ta' mediċini ohra".

Inti għandek dejjem tavża lit-tabib tiegħek dwar xi mard li inti għandek jew li setà kellek qabel.

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti kont jew qed tbat minn mard fil-fwied. Pazjenti li huma morda kroniċi bl-epatite B jew C u li jingħataw mediċini antiretrovirali ikunu f'riskju akbar li jsufu minn effetti mhux mixtieqa fil-fwied li jkunu serji u ta' periklu għal hajjithom. Hafna drabi jkun hemm bżonn ta' testijiet tad-demem sabiex il-funzjoni tal-fwied tinżamm taht osservazzjoni.
- L-użu flimkien ta' Agenerase u ritonavir f'pazjenti li jbatu minn mard fil-fwied għadu qatt ma' gie studjat. Jekk inti tbat minn mard serju fil-fwied m'għandek qatt tuża dawn il-mediċini flimkien.
- L-użu tal-kapsuli ta' Agenerase (iżda mhux flimkien ma' ritonavir) gie studjat f'pazjenti li jbatu minn hsara fil-fwied. Jekk inti tbat minn mard fil-fwied u t-tabib tiegħek jiddeciedi li għandu jtik il-kapsuli ta' Agenerase (iżda mhux flimkien ma' ritonavir) jista' jkun hemm xi tibdil fid-doża li inti ser tingħata.
- Kien hemm każi fejn giet irrapurtata zieda fil-fsada f'pazjenti li jsufu mill-emofilja u li kienu qed jieħdu l-inibituri protease. Ir-raġuni għalfejn seħħ dan ma saritx magħrufa. Jista' jkun li tkun tinhtieg aktar factor VIII sabiex twaqqaf din il-fsada.
- Jista' jkun hemm taqsim mod ieħor, zieda jew telf fix-xaham tal-gisem f'dawk li qed jieħdu tahlita ta' mediċini antiretrovirali. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tara xi tibdil fix-xaham ta' gismek.
- F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV (AIDS), u li kellhom infezzjonijiet opportunistiċi fil-passat, jistgħu joħorġu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel f'it wara li jinbada it-trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fis-sistema immuni tal-gisem, li thalli lil-gisem jigġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr ma kienu qed jagħtu sintomi. Jekk tinnota xi sintomi ta' infjammazzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek mill-ewwel.
- Jekk thossok inkwetat dwar xi problemi ohra ta' sahha li jista' jkollok tkellem mat-tabib tiegħek.

Problemi fl-għadam

Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjah ostejonekrozi (il-mewt tat-tessut ta' l-għadam minhabba nuqqas ta' ċirkolazzjoni għall-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, trazzin kbir fl-immunità u indiċi tal-massa tal-gisem aktar għoli fost ohrajn, jistgħu ikunu f'it mill-

ħafna fatturi ta' riskju biex tiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' ostejonekrozi huma għebusija tal-ġogi, uġiġħ (speċjalment fil-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Il-kura b'Agenerase ma tnaqqasx ir-riskju li wiehed ixxerred l-HIV permezz ta' kuntatti sesswali jew permezz tad-dem. Għalhekk għandek dejjem tibqa tiegħu kull prekawzjoni possibbli sabiex dan ma jseħħ.

Meta tiegħu / tuża mediċini oħra

Qabel tibda tiegħu Agenerase, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib jew spiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, jew ħadt dan l-aħħar, xi mediċini oħra, anki dawk bla riċetta tat-tabib. Dan huwa **importanti ħafna** minħabba li meta xi mediċini jittieħdu fl-istess waqt ma' Telzir u ritonavir dan jista' jwassal għal żieda jew nuqqas fl-effett li dawn il-mediċini jista' jkollhom. Dan kultant jista' jwassal għal kondizzjonijiet medikali serji.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tiegħu** flimkien ma' Telzir (jekk jogħġbok ara 'Tiegħu Telzir' għal aktar informazzjoni)

Agenerase jista' ma jaqbilx ma' xi mediċini oħrajn. M'għandekx tiegħu l-mediċini li ġejjin flimkien ma' Agenerase sakemm mhux bl-ordni tat-tabib tiegħek: anestetici (i.e. lidocaine), antibijotici (i.e. rifabutin, clarithromycin, dapsone u erythromycin), antifungi (i.e. ketoconazole, itraconazole), antimalarji (i.e. halofantrine), mediċini antikonvulsivi (i.e. carbamazepine, phenytoin, u phenobarbital), imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż amlodipine, diltiazem, felopidine, isradipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine u verapamil) mediċini li jibaxxu l-kolesterol (i.e. atorvastatin, lovastatin u simvastatin), mediċini għal problemi fl-erezzjoni (i.e. sildenafil u vardenafil), impedituri reverse transcriptase mhux nukleosidi (i.e. delavirdine, efavirenz u nevirapine), opjojdi (i.e. methadone), ormoni bħal estrogeni u proġestogeni (eż kontraċettivi ormonali bħall- 'pillola'), xi glukokortikojdi (i.e. fluticasone propionate u budesonide), antidepressanti triċikliċi (i.e. desipramine u nortriptyline), sustanzi sedattivi (i.e. midazolam meta jingħata fil-vina), u oħrajn (i.e. clozapine, u lorazepam).

Jekk qed tiegħu mediċini li jistgħu jikkawżaw effetti mhux mixtieqa li huma serji, bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lidocaine, cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, antidepressanti triċikliċi u warfarin, fl-istess ħin ma' Agenerase, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħmel testijiet oħra tad-dem sabiex jevita kemm jista' jkun problemi ta' sigurtà tas-saħħa li jistgħu jinqalghu.

Jekk qed tiegħu l-pillola kontraċettiva huwa rrakkomandat li tuża metodi oħra mhux ormonali ta' kontraċezzjoni (bħal kondom) biex tevita t-tqala waqt li tkun qed tiegħu Agenerase. L-użu flimkien ta' Agenerase u l-pillola kontraċettiva jista' jwassal għal nuqqas fl-effett terapewtiku ta' Agenerase.

Meta tiegħu Agenerase ma' l-ikel u max-xorb

Il-pilloli ta' Telzir għandek tiblagħhom shaħ bl-ilma jew xorb ieħor. Jistgħu jittieħdu ma' jew mingħajr ikel.

Tqala u Treddigh

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew għandek ħsieb li tinqabad tqila dalwaqt. Is-sigurtà ta' Agenerase waqt it-tqala mhix magħrufa. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu xi mediċina.

M'għandekx tredda lit-tarbija tiegħek waqt li qed tiegħu Agenerase. Huwa rrakkomandat li nisa li huma HIV positive ma jreddghux lit-trabi tagħhom u dan sabiex jevitaw it-tixrid tal-HIV.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effett li jista' jkollu Agenerase fuq min isuq, juża għodda jew iħaddem magni. Agenerase iqabbdet sturdament, m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Agenerase

Dawn il-kapsuli fihom glycerol. Din tistà twassal għal effetti mhux mixtieqa jekk tittiehed doża għolja izjed mis-soltu. Glycerol jista jikkawża uġigh ta' ras, taqlib fl-istonku u dijarea.

Dawn il-kapsuli fihom ukoll is-sorbitol. Jekk it-tabib tieghek qallek li ma jaqblux mieghek xi tipi ta' zokkor, ikkuntatja lit-tabib tieghek qabel ma' tiehu dan il-prodott mediċinali.

Minhabba li l-kapsuli ta' Agenerase fihom il-vitamina E, m'għandekx tiehu xi vitamini ohra li fihom il-vitamina E.

3. KIF GHANDEK TIEHU AGENERASE

Dejjem għandek tiehu Agenerase skond ma jgħidled it-tabib tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew spizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Jekk ikollok bżonn tiehu mediċini kontra l-aċidu fl-istonku jew xi mediċina li fiha hemm mediċina ohra għal kontra l-acidu fl-istonku (bħal didanosine), inti għandek tehodha ta' l-aqas siegħa qabel jew wara li tkun hađt Agenerase. Jekk dan ma jsirx jista jwassal għal tnaqqis fl-effetti ta' Agenerase.

- Għandek tiblà il-kapsuli ta' Agenerase shaħ flimkien ma' tazza ilma jew xi xarba ohra. Tistà tiehu l-kapsuli kemm ma' l-ikel kif ukoll wahidhom.
- *Adulti u adoloxxenti minn 12-il sena 'l fuq (piż tal-gisem aktar minn 50kg):* id-doża normali ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 600 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum, flimkien ma' mediċini antiretrovirali ohra. Jekk it-tabib tieghek jiddeċiedi li jkun ahjar jekk inti ma' tiehux ritonavir, inti jkollok bżonn tiehu doża akbar ta' Agenerase (1200 mg darbtejn kuljum).
- *Tfal (minn 4 sa 12-il sena) u pazjenti li għandhom piż tal-gisem inqas minn 50kg:* id-doża mehtieġa tiġi maħduma mit-tabib tieghek skond il-piż tieghek. Id-doża normali ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 20 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-gisem darbtejn kuljum. Qatt m'għandekx tiehu aktar minn 2400 mg kuljum. F'xi każi fejn jingħataw mediċini ohra flimkien ma' Agenerase, it-tabib tieghek jista jbiddel id-doża ta' Agenerase.

Sabiex inti tgawdi mill-benefiċċji kollha ta' Agenerase, huwa mportanti hafna li inti tiehu d-doża kollha hekk kif ordnat mit-tabib tieghek.

Tezisti soluzzjoni orali ta' Agenerase li hija tajba għat-tfal jew għal daww il-kbar li m'humiex kapaci jibilghu l-kapsuli.

Jekk tiehu Agenerase aktar milli suppost għandek tiehu:

Jekk hađt aktar Agenerase minn kemm ordnalek it-tabib, għandek tkellem lit-tabib jew spizjar tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Agenerase:

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Agenerase għandek tehodha hekk kif tiftakar. Wara tistà tkompli bħal qabel. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Agenerase

M'għandekx tieqaf tiehu Agenerase mingħajr ma tistaqsi lit-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Agenerase jista' jagħmel xi effetti mhux mixtieqa għalkemm mhux kulhadd ikollu. Waqt il-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV mhux dejjem ikun possibbli li wiehed jghid jekk xi effetti mhux mixtieqa li jinhassu jkunux gejjin minhabba Agenerase jew minhabba xi medicina ohra li tkun qed tinghata jew mill-marda tal-HIV nfisha. Għalhekk jekk thoss xi tibdil fis-sahha tiegħek għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa komuni hafna (dawn jistghu jaffettwaw aktar minn 10 f' 100 pazjent trattat)

- Uġigh ta' ras, thossok għajjen
- Diarreja, thossok imqalla, rimettar, gass
- Raxx fil-Ġilda (hamra, mtella jew bil-hakk -Xi drabi r-raxx fil-ġilda jista' jkun qawwi u inti jkollok b'żonn twaqqaf din il-medicina.
- Żidiet fil-kolesterol (tip ta' xaham) fid-demmm. It-tabib tiegħek jissorvelja il-livelli ta' xaham fid-demmm tiegħek qabel u waqt kura b' Agenerase.

Effetti mhux mixtieqa komuni (dawn jistghu jaffettwaw minn 1 sa 10 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fit-*triglycerides* (tip ta' xaham fid-demmm), bidla fis-sura tal-ġisem minhabba distribuzzjoni differenti tax-xaham.
- Taqlib fil-burdata, dipressjoni, diffikulta fl-irqad, nuqqas ta' aptit
- Textix u tneħħim madwar ix-xuftejn u l-halq, ċaqlieq bla kontroll
- Uġigh, skomdu jew aċtu żejjed fl-istonku, ippurgar mahlul
- Żieda fl-enzimi li jipproduċi l-fwied li jissejhu *transaminases*, zieda f-enzima li tipproduċi l-frixa li tissejjaħ *amylase*

Effetti mhux mixtieqa mhux komuni (dawn jistghu jaffettwaw anqas minn 1 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fiz-zokkor fid-demmm. It-tabib tiegħek jissorvelja il-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek qabel u waqt kura b' Agenerase.
- Żieda fid-demmm ta' sustanza li tissejjaħ bilirubin
- Nefha fil-wieċ, ix-xuftejn u l-ilsien (angjoedema)

Effetti mhux mixtieqa rari (dawn jistghu jaffettwaw 1 f' 1000 pazjent trattat)

- Reazzjoni fil-ġilda qawwija jew ta' periklu għall-hajja (sindromu ta' Stevens Johnson)

Effetti mhux mixtieqa ohrajn li jistghu jigr

F'dawk il-pazjenti li jbatu minn emofilija tip A u B kien hemm rapporti ta' zieda fil-fsada waqt l-użu tal-inibituri protease. Jekk dan jigri lilek, kellek lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ġew irrapurtati każi ta' uġigh jew indebboliment fil-muskoli, l-aktar f'kura antiretrovirali permezz ta' inibituri protease u analogi tan-nukleosajd. F'okkażjonijiet rari dawn kienu ta' natura serja (*rhabdomyolysis*).

It-terapija kombinata antiretrovirali tista' twassal għal tibdil fis-sura tal-ġisem minhabba lipodistrofija. Dan it-tibdil jinkludi telf ta' xaham mis-saqajn, mill-idejn u mill-wieċ, zieda ta' xaham addominali (maż-zaqq) u ma' organi interni ohra tal-ġisem, tkabbir tas-sider u hotba ta' xaham fuq wara tal-ghonq (*buffalo hump*). Il-kawża u l-effetti fit-tul fuq is-sahha tal-pazjenti ta' dan it-tibdil għadhom mhux magħrufa. It-terapija kombinata antiretrovirali tista' twassal għal zieda fl-aċidu laktiku u fiz-zokkor fid-demmm, zieda ta' xaham fid-demmm u rezistenza għall-insulina.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN AGENERASE

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

M'għandekx tuża Agenerase3 wara d-data li jiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-drañaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Agenerase

Is-sustanza attiva hi amprenavir
Kull kapsula ratba fiha 150 mg ta' amprenavir

Sustanzi ohra fil-kapsula jinkludu d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 4000 succinate (TPGS), macrogol 400 (polyethylene glycol 400) u propylene glycol. Il-qoxra tal-kapsula fiha gelatin, glycerol, tahlita likwida ta' d-sorbitol u sorbitans, titanium dioxide, red printing ink.

Id-Dehra ta' Agenerase u l-kontenuti tal-pakkett:

Agenerase 150 mg kapsuli rotob jiġu fi flieken li kull wieħed fiha 240 kapsula ratba. Dawn il-kapsuli rotob għandhom forma rettangolari, huma opaki b'lewn abjad maħmuġ jkangħi għall-krema u stampati bl-ittri GX CC2.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:

Manifattur	Sid l-Awtorizzazzjoni għall-kummerċ
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Renju Unit	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok għamel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Agenerase 150 mg, kapsuli rotob
Amprenavir

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn tergà taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx taghtiha lil persuni ohra. Tista' taghmlilhom il-hsara, anki jekk ikollom l-istess sintomi bhal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Agenerase u ghalxiex jintuza
2. Qabel ma tiehu Agenerase
3. Kif ghandek tiehu Agenerase
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Agenerase
6. Aktar taghrif

1. X'INHU AGENERASE U GHALXIEX JINTUZA

Agenerase jaghmel parti minn grupp ta' medicini antivirali li jissejhu inibituri protease. Dawn il-medicini jintużaw fil-kura tal-vajrus tal-HIV.

Agenerase jintuza fl-adulti u tfal minn erbà snin 'il fuq, li huma infettati bl-HIV-1 u li jkunu ghamlu żmien taht kura bl-inibituri protease. Agenerase huwa preskritt sabiex jintuza flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra. Fil-bicċa l-kbira tal-kazi t-tabib tieghek ser jordnalek sabiex tiehu il-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir sabiex isahhah l-effetti tiegħu. It-tabib tieghek jiddeciedi jekk Agenerase huwiex tajjeb ghalik wara li jkun ghamel it-testijiet mehtiega biex jara jekk hemmx xi rezistenza minn naha tal-vajrus kif ukoll wara li jkun studja l-kura li tkun digà hadt.

Ma giex muri li amprenavir flimkien ma' ritonavir huwa ta' benefiċċju f'dawk il-pazjenti li qatt qabel ma jkunu rċewew kura bl-inibituri protease.

2. QABEL MA TIEHU AGENERASE

Tiehux Agenerase:

-jekk inti allergiku (tbat minn sensittivita' eċċessiva) ghal amprenavir jew sustanzi ohra ta' Agenerase

-jekk inti tbat minn hsara serja jew kbira fil-fwied. (ara Oqghod attent hafna b' Agenerase)

jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini:

- astemizole jew terfenadine (li s-soltu jintużaw biex jikkuraw s-sintomi ta' l-allergiji – dawn il-medicini tista ssibhom minghajr ricetta)
- pimizide (li jintuza biex jikkura l-iskizofrenija)
- cisapride (li jintuza biex jallewa ċerti problemi fl-istonku)
- derivati ergot (li jintużaw biex jikkuraw l-uġigh ta' ras)
- rifampicin (li jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi)
- amiodarone, quinidine (li jintużaw biex jikkuraw battitu mhux normali tal-qalb)
- flecainide u propafenone (medicini tal-qalb)
- triazolam u midazolam orali (jittiehed mill-halq) (jintużaw biex jghinuk torqod u / jew biex itaffu l-ansjeta')

- bebridil (li jintuża biex jikkura l-pressjoni għolja).
- jekk qed tiehu mediċini li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) għax dawn jistgħu itellfu lil Agenerase milli jahdem kif suppost. (ara 'Qabel ma tiehu/tuża mediċini oħra).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn dawn il-kundizzjonijiet imsemmija, jew qed tiehu xi mediċini msemmija hawn fuq

Oqgħod attent hafna b'Agenerase:

Inti tkun trid tiehu Agenerase kuljum. Din il-mediċina tgħin sabiex trazzan il-marda tiegħek iżda mhix kura li tfejjaq infezzjoni tal-HIV. Inti xorta tista tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor li huma assoċjati mal-marda tal-HIV. Għandek tibqa' żżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Qatt ma għandek twaqqaf din il-mediċina mingħajr ma' qabel tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk it-tabib tiegħek ordnalek biex tiehu l-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir sabiex isahħa l-effett tagħhom, għandek tkun żgur li qabel tibda taqra l-fuljett ta' tagħrif ta' ritonavir.

Bħalissa m'hemmx tagħrif biżżejjed sabiex wiehed jirrikmanda l-użu ta' Agenerase fi tfal iżgħar minn erbà snin. Hekk ukoll m'hemmx tagħrif biżżejjed sabiex wiehed jirrikmanda l-użu tal-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir fi tfal ta' bejn l-erbà u tnax-il sena jew f'pazjenti li jiżnu anqas minn hamsin kilogramm.

Agenerase jista' ma jkunx jaqbel ma' mediċini oħra li inti tkun qed tiehu. Għalhekk huwa importanti hafna li qabel tibda tiehu din il-mediċina taqra sewwa l-parti li jmiss ta' dan il-fuljett imsejja "Użu ta' mediċini oħra".

Inti għandek dejjem tavża lit-tabib tiegħek dwar xi mard li inti għandek jew li setà kellek qabel.

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti kont jew qed tbat minn mard fil-fwied. Pazjenti li huma morda kroniċi bl-epatite B jew C u li jingħataw mediċini antiretrovirali ikunu f'riskju akbar li jsufu minn effetti mhux mixtieqa fil-fwied li jkunu serji u ta' periklu għal hajjithom. Hafna drabi jkun hemm bżonn ta' testijiet tad-demmi sabiex il-funzjoni tal-fwied tinżamm taht osservazzjoni.
- L-użu flimkien ta' Agenerase u ritonavir f'pazjenti li jbatu minn mard fil-fwied għadu qatt ma' gie studjat. Jekk inti tbat minn mard serju fil-fwied m'għandek qatt tuża dawn il-mediċini flimkien.
- L-użu tal-kapsuli ta' Agenerase (iżda mhux flimkien ma' ritonavir) gie studjat f'pazjenti li jbatu minn hsara fil-fwied. Jekk inti tbat minn mard fil-fwied u t-tabib tiegħek jiddeċiedi li għandu jtik il-kapsuli ta' Agenerase (iżda mhux flimkien ma' ritonavir) jista' jkun hemm xi tibdil fid-doża li inti ser tingħata.
- Kien hemm każi fejn giet irrapurtata zieda fil-fsada f'pazjenti li jsufu mill-emofilja u li kienu qed jiehdu l-inibituri protease. Ir-raġuni għalfejn seħħ dan ma saritx magħrufa. Jista' jkun li tkun tinhtieg aktar factor VIII sabiex twaqqaf din il-fsada.
- Jista' jkun hemm taqsim mod ieħor, zieda jew telf fix-xaħam tal-ġisem f'dawk li qed jiehdu tahlita ta' mediċini antiretrovirali. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tara xi tibdil fix-xaħam ta' ġismek.
- F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV (AIDS), u li kellhom infezzjonijiet opportunistiċi fil-passat, jistgħu jgħidli sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit wara li jinbeda it-trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fis-sistema immuni tal-ġisem, li tħalli lil-ġisem jiggieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr ma kienu qed jagħtu sintomi. Jekk tinnota xi sintomi ta' infjammazzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek mill-ewwel.
- Jekk thossok inkwetat dwar xi problemi oħra ta' saħħa li jista' jkollok tkellem mat-tabib tiegħek.

Problemi fl-għadam

Xi pazjenti li jiehdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjah ostejonekrozi (il-mewt tat-tessut ta' l-għadam minhabba nuqqas ta' ċirkolazzjoni għall-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, trazzin kbir fl-immunità u indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli fost oħrajn, jistgħu ikunu ftit mill-hafna fatturi ta' riskju biex tiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' ostejonekrozi huma għebusija tal-ġogi,

uġiġh (speċjalment fil-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnotta xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Il-kura b'Agenerase ma tnaqqasx ir-riskju li wiehed ixxerred l-HIV permezz ta' kuntatti sesswali jew permezz tad-dem. Għalhekk għandek dejjem tibqa tiegħu kull prekawżjoni possibbli sabiex dan ma jsehhx.

Meta tiegħu / tuża mediċini oħra

Qabel tibda tiegħu Agenerase, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib jew spiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, jew haadt dan l-aħhar, xi mediċini oħra, anki dawk bla riċetta tat-tabib. Dan huwa **importanti hafna** minhabba li meta xi mediċini jittiehdu fl-istess waqt ma' Telzir u ritonavir dan jista' jwassal għal zieda jew nuqqas fl-effett li dawn il-mediċini jista' jkollhom. Dan kultant jista' jwassal għal kondizzjonijiet medikali serji.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tiegħu** flimkien ma' Telzir (jekk jogħġbok ara 'Tiegħu Telzir' għal aktar informazzjoni)

Agenerase jista' ma jaqbilx ma' xi mediċini oħrajn. M'għandekx tiegħu l-mediċini li ġejjin flimkien ma' Agenerase sakemm mhux bl-ordni tat-tabib tiegħek: anestetici (i.e. lidocaine), antibijotici (i.e. rifabutin, clarithromycin, dapsone u erythromycin), antifungi (i.e. ketoconazole, itraconazole), antimalariji (i.e. halofantrine), mediċini antikonvulsivi (i.e. carbamazepine, phenytoin, u phenobarbital), imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż amlodipine, diltiazem, felopidine, isradipine, nifedipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine u verapamil) mediċini li jbaxxu l-kolesteroll (i.e. atorvastatin, lovastatin u simvastatin), mediċini għal problemi fl-erezzjoni (i.e. sildenafil u vardenafil), impedituri reverse transcriptase mhux nukleosidi (i.e. delavirdine, efavirenz u nevirapine), opjojdi (i.e. methadone), ormoni bħal estrogeni u proġestogeni (eż kontraċettivi ormonali bħall- 'pillola'), xi glukokortikoidi (i.e. fluticasone propionate u budesonide), antidepressanti triċikliċi (i.e. desipramine u nortriptyline), sustanzi sedattivi (i.e. midazolam meta jingħata fil-vina), u oħrajn (i.e. clozapine, u loratadine).

Jekk qed tiegħu mediċini li jistgħu jikkawżaw effetti mhux mixtieqa li huma serji, bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lidocaine, cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, antidepressanti triċikliċi u warfarin, fl-istess ħin ma' Agenerase, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħmel testijiet oħra tad-dem sabiex jevita kemm jista' jkun problemi ta' sigurtà tas-saħħa li jistgħu jinqalgu.

Jekk qed tiegħu l-pillola kontraċettiva huwa rakkomandat li tuża metodi oħra mhux ormonali ta' kontraċezzjoni (bħal kondom) biex tevita t-tqala waqt li tkun qed tiegħu Agenerase. L-użu flimkien ta' Agenerase u l-pillola kontraċettiva jista' jwassal għal nuqqas fl-effett terapewtiku ta' Agenerase.

Meta tiegħu Agenerase ma' l-ikel u max-xorb

Il-pilloli ta' Telzir għandek tiblagħhom shaħ bl-ilma jew xorb ieħor. Jistgħu jittiehdu ma' jew mingħajr ikel.

Tqala u Treddigh

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew għandek hsieb li tinqabad tqila dalwaqt. Is-sigurtà ta' Agenerase waqt it-tqala mhix magħrufa. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu xi mediċina.

M'għandekx tredda lit-tarbija tiegħek waqt li qed tiegħu Agenerase. Huwa rakkomandat li nisa li huma HIV positive ma jreddghux lit-trabi tagħhom u dan sabiex jevitaw it-tixrid tal-HIV.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effett li jista' jkollu Agenerase fuq min isuq, juża għodda jew ihaddem magni. Agenerase iqabbdet sturdament, m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Agenerase

Dawn il-kapsuli fihom glycerol. Din tistà twassal għal effetti mhux mixtieqa jekk tittiehed doża għolja izjed mis-soltu. Glycerol jista jikkawża uġigh ta' ras, taqlib fl-istonku u dijarea.

Dawn il-kapsuli fihom ukoll is-sorbitol. Jekk it-tabib tieghek qallek li ma jaqblux mieghek xi tipi ta' zokkor, ikkuntatja lit-tabib tieghek qabel ma' tiehu dan il-prodott mediċinali.

Minhabba li l-kapsuli ta' Agenerase fihom il-vitamina E, m'għandekx tiehu xi vitamini ohra li fihom il-vitamina E.

3. KIF GHANDEK TIEHU AGENERASE

Dejjem għandek tiehu Agenerase skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew spizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Jekk ikollok bżonn tiehu mediċini kontra l-aċidu fl-istonku jew xi mediċina li fiha hemm mediċina ohra għal kontra l-acidu fl-istonku (bħal didanosine), inti għandek teħodha ta' l-aqas siegħa qabel jew wara li tkun hađt Agenerase. Jekk dan ma jsirx jista jwassal għal tnaqqis fl-effetti ta' Agenerase.

- Għandek tiblà il-kapsuli ta' Agenerase shaħ flimkien ma' tazza ilma jew xi xarba ohra. Tistà tiehu l-kapsuli kemm ma' l-ikel kif ukoll wahidhom.
- *Adulti u adoloxxenti minn 12-il sena 'l fuq (piż tal-gisem aktar minn 50kg):* id-doża normali ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 600 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum, flimkien ma' mediċini antiretrovirali ohra. Jekk it-tabib tieghek jiddeċiedi li jkun ahjar jekk inti ma' tiehux ritonavir, inti jkollok bżonn tiehu doża akbar ta' Agenerase (1200 mg darbtejn kuljum).
- *Tfal (minn 4 sa 12-il sena) u pazjenti li għandhom piż tal-gisem inqas minn 50kg:* id-doża meħtieġa tiġi maħduma mit-tabib tieghek skond il-piż tieghek. Id-doża normali ta' kapsuli ta' Agenerase hija ta' 20 mg għal kull kilogramm ta' piż tal-gisem darbtejn kuljum. Qatt m'għandekx tiehu aktar minn 2400 mg kuljum. F'xi każi fejn jingħataw mediċini ohra flimkien ma' Agenerase, it-tabib tieghek jista jbiddel id-doża ta' Agenerase.

Sabiex inti tgawdi mill-benefiċċji kollha ta' Agenerase, huwa mportanti hafna li inti tiehu d-doża kollha hekk kif ordnat mit-tabib tieghek.

Tezisti soluzzjoni orali ta' Agenerase li hija tajba għat-tfal jew għal daww il-kbar li m'humiex kapaci jibilghu l-kapsuli.

Jekk tiehu Agenerase aktar milli suppost għandek tiehu:

Jekk hađt aktar Agenerase minn kemm ordnalek it-tabib, għandek tkellem lit-tabib jew spizjar tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Agenerase:

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Agenerase għandek teħodha hekk kif tiftakar. Wara tistà tkompli bħal qabel. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Agenerase

M'għandekx tieqaf tiehu Agenerase mingħajr ma tistaqsi lit-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Agenerase jista' jagħmel effetti mhux mixtieqa, għalkemm mhux kulhadd ikollu. Waqt il-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV mhux dejjem ikun possibbli li wiehed jghid jekk xi effetti mhux mixtieqa li jinħassu jkunux gejjin minhabba Agenerase jew minhabba xi medicina ohra li tkun qed tinghata jew mill-marda tal-HIV nfisha. Għalhekk jekk thoss xi tibdil fis-sahha tiegħek għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa komuni hafna (dawn jistghu jaffettwaw aktar minn 10 f' 100 pazjent trattat)

- Ugħigh ta' ras, thossok ghajjen
- Diarreja, thossok imqalla, rimettar, gass
- Raxx fil-Gilda (hamra, mtella jew bil-hakk - Xi drabi r-raxx fil-gilda jista' jkun qawwi u inti jkollok bzonn twaqqaf din il-medicina.
- Żidiet fil-kolesterol (tip ta' xaham) fid-demmm. It-tabib tiegħek jissorvelja il-livelli ta' xaham fid-demmm tiegħek qabel u waqt kura b' Agenerase.

Effetti mhux mixtieqa komuni (dawn jistghu jaffettwaw minn 1 sa 10 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fit-*triglycerides* (tip ta' xaham fid-demmm), bidla fis-sura tal-gisem minhabba distribuzzjoni differenti tax-xaham.
- Taqlib fil-burdata, dipressjoni, diffikulta fl-irqad, nuqqas ta' aptit
- Textix u tnefnim madwar ix-xuftejn u l-halq, ċaqlieq bla kontroll
- Ugħigh, skomdu jew aċtu żejjed fl-istonku, ippurgar mahlul
- Żieda fl-enzimi li jipproduċi l-fwied li jissejhu *transaminases*, zieda f-enzima li tipproduċi l-frixa li tissejjaħ *amylase*

Effetti mhux mixtieqa mhux komuni (dawn jistghu jaffettwaw anqas minn 1 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fiz-zokkor fid-demmm. It-tabib tiegħek jissorvelja il-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek qabel u waqt kura b' Agenerase.
- Żieda fid-demmm ta' sustanza li tissejjaħ bilirubin
- Nefha fil-wicċ, ix-xuftejn u l-ilsien (angioedema)

Effetti mhux mixtieqa rari (dawn jistghu jaffettwaw 1 f' 1000 pazjent trattat)

- Reazzjoni fil-gilda qawwija jew ta' periklu għall-hajja (sindromu ta' Stevens Johnson)

Effetti mhux mixtieqa ohrajn li jistghu jigru

F'dawk il-pazjenti li jbatu minn emofilija tip A u B kien hemm rapporti ta' zieda fil-fsada waqt l-użu tal-inibituri protease. Jekk dan jigri lilek, kellek lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ġew irrapurtati każi ta' ugħigh jew indebboliment fil-muskoli, l-aktar f'kura antiretrovirali permezz ta' inibituri protease u analogi tan-nukleosajd. F'okkażjonijiet rari dawn kienu ta' natura serja (*rhabdomyolysis*).

It-terapija kombinata antiretrovirali tista' twassal għal tibdil fis-sura tal-gisem minhabba lipodistrofija. Dan it-tibdil jinkludi telf ta' xaham mis-saqajn, mill-idejn u mill-wicċ, zieda ta' xaham addominali (maż-żaqq) u ma' organi interni ohra tal-gisem, tkabbir tas-sider u hotba ta' xaham fuq wara tal-ghonq (*buffalo hump*). Il-kawża u l-effetti fit-tul fuq is-sahha tal-pazjenti ta' dan it-tibdil għadhom mhux magħrufa. It-terapija kombinata antiretrovirali tista' twassal għal zieda fl-aċidu laktiku u fiz-zokkor fid-demmm, zieda ta' xaham fid-demmm u rezistenza għall-insulina.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħgbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN AGENERASE

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

M'għandekx tuża Agenerase wara d-data li jiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-drañaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Agenerase

Is-sustanza attiva hi amprenavir

Kull kapsula ratba fiha 150 mg ta' amprenavir

Sustanzi ohra fil-kapsula jinkludu d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), macrogol 400 (polyethylene glycol 400) u propylene glycol. Il-qoxra tal-kapsula fiha gelatin, glycerol, tahlita likwida ta' d-sorbitol u sorbitans, titanium dioxide, red printing ink.

Id-Dehra ta' Agenerase u l-kontenuti tal-pakkett:

Agenerase 150 mg kapsuli rotob jiġu f'pakkett ta' żewġ fliexken li kull wieħed fih 240 kapsula ratba. Dawn il-kapsuli rotob għandhom forma rettangolari, huma opaki b'lewn abjad maħmuġ jkangi għall-krema u stampati bl-ittri GX CC2.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Manifattur

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Renju Unit

Sid l-Awtorizzazzjoni għall-kummerċ

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok għamel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU
Agenerase 15 mg/ml, soluzzjoni orali
Amprenavir

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bzonn terga taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx taghtiha lil persuni ohra. Tista' taghmilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bhal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Agenerase u ghalxiex jintuza
2. Qabel ma tiehu Agenerase
3. Kif ghandek tiehu Agenerase
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Agenerase
6. Aktar taghrif

1. X'INHUM AGENERASE U GHALXIEX JINTUZA

Agenerase jaghmel parti minn grupp ta' medicini antivirali li jissejhu inibituri protease. Dawn il-medicini jintużaw fil-kura tal-vajrus tal-HIV.

Agenerase jintuza fl-adulti u tfal minn erbà snin 'il fuq, li huma infettati bl-HIV-1 u li jkunu ghamlu zmien taht kura bl-inibituri protease. Agenerase huwa preskritt sabiex jintuza flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra. Fil-bicca l-kbira tal-kazi t-tabib tieghek ser jordnalek sabiex tiehu il-kapsuli ta' Agenerase flimkien ma' doza baxxa ta' ritonavir sabiex isahhah l-effetti tieghu. It-tabib tieghek jiddeciedi jekk Agenerase huwiex tajjeb ghalik wara li jkun ghamel it-testijiet mehtiega biex jara jekk hemmx xi rezistenza minn naha tal-vajrus kif ukoll wara li jkun studja l-kura li tkun digha hadt.

Ma giex muri li s-soluzzjoni orali ta' Agenerase flimkien ma' ritonavir huwa ta' beneficcju la f'dawk il-pazjenti li m'ghandhomx esperjenza PI u lanqas f'dawk li ghandhom esperjenza PI.

Hekk kif int tkun tista' tibla ghandek tibda tiehu il-kapsuli ta' Agenerase.

2. QABEL MA TIEHU AGENERASE

Tiehu Agenerase

- jekk inti allergiku (tbat minn sensittivita' eccessiva) ghal amprenavir jew sustanzi ohra ta' Agenerase

jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini:

- astemizole jew terfenadine (li s-soltu jintużaw biex jikkuraw s-sintomi ta' l-allergiji – dawn il-medicini tista ssibhom minghajr ricetta)
- pimozide (li jintuza biex jikkura l-iskizofrenija)
- cisapride (li jintuza biex jallewa certi problemi fl-istonku)
- derivati ergot (li jintużaw biex jikkuraw l-ugigh ta' ras)
- rifampicin (li jintużaw biex jikkuraw it-tuberkulozi)
- amiodarone, quinidine (li jintużaw biex jikkuraw battitu mhux normali tal-qalb)
- flecainide u propafenone (medicini tal-qalb)

- triazolam u midazolam orali (jittiehed mill-halq) (jintużaw biex jgħinuk torqod u / jew biex itaffu l-ansjeta')
- bepridil (li jintuża biex jikkura l-pressjoni għolja).

-jekk qed tiehu mediċini li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) għax dawn jistgħu itellfu lil Agenerase milli jahdem kif suppost (ara 'Qabel ma tiehu/tuża mediċini ohra.

Minhabba r-riskju ta' tossiċità li jeżisti kawża ta' l-ammont għoli ta' *propylene glycol*, li huwa sustanza mhux attiva, is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hija kontra-indikata fi tfal li għandhom inqas minn 4 snin, f'nisa tqal, f'pazjenti li jbatu minn ħsara jew insuffiċjenza tal-fwied jew insuffiċjenza tal-kliwi, f'dawk il-pazjenti li qed jieħdu kura permezz ta' disulfiram jew metronidazole jew preparazzjonijiet ohra li fihom l-alkohol (eż. soluzzjoni orali ta' ritonavir) jew aktar *propylene glycol* (ara wkoll il-parti ta' dan il-fuljett imsejha, Oqghod attent hafna waqt li qed tiehu Agenerase).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn dawn il-kundizzjonijiet imsemmija, jew qed tiehu xi mediċini msemmija hawn fuq

Oqghod attent hafna b'Agenerase

Inti tkun trid tiehu Agenerase kuljum. Din il-mediċina tgħin sabiex trazzan il-marda tiegħek iżda mhix kura li tfejjaq infezzjoni tal-HIV. Inti xorta tista tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor li huma assoċjati mal-marda tal-HIV. Għandek tibqa' żżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Qatt ma għandek twaqqaf din il-mediċina mingħajr ma' qabel tkellem lit-tabib tiegħek.

M'hemmx doża rakkomandabbli dwar l-użu ta' doża baxxa ta' ritonavir (jintuża flimkien mal-kapsuli ta' Agenerase għax isahhah l-effett tagħhom) flimkien mas-soluzzjoni orali ta' Agenerase. Għalhekk din it-tahlita m'għandiex tintuża.

Agenerase jista' ma jkunx jaqbel ma' mediċini ohra li inti tkun qed tiehu. Għalhekk huwa importanti hafna li qabel tibda tiehu din il-mediċina taqra sewwa l-parti li jmiss ta' dan il-fuljett imsejha "Użu ta' mediċini ohra".

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase għandha tintuża b'attenzjoni jekk inti tbat min-nuqqas ta' attività fl-enzimi tal-fwied, jekk tbat minn ħsara fil-kliwi jew għandek nuqqas ġenetiku fil-hila tiegħek biex timmetabolizza l-alkohol (eż. jekk inti ta' nisel Asjatiku). Dan minhabba reazzjonijiet avversi li jistgħu jinqalgħu kawża ta' l-ammont għoli ta' *propylene glycol* fis-soluzzjoni.

Minhabba l-istess raġuni m'għandekx tiehu disulfiram jew mediċini ohra li jnaqqsu il-metabolizmu ta' l-alkohol (eż. metronidazole) u preparazzjonijiet ohra li fihom l-alkohol (eż. soluzzjoni orali ta' ritonavir) jew aktar *propylene glycol* fl-istess waqt li qed tiehu s-soluzzjoni orali ta' Agenerase (ara wkoll il-parti ta' dan il-fuljett imsejha Tieħux Agenerase).

It-tabib tiegħek jista' jpoġġik taht osservazzjoni minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet avversi kawża ta' l-ammont ta' *propylene glycol* li hemm fis-soluzzjoni orali ta' Agenerase. Dan l-aktar jekk inti tbat minn mard tal-kliwi jew tal-fwied. F'każi bħal dawn wiehed jista' jerga jaħsibha jekk il-kura bis-soluzzjoni orali ta' Agenerase għandiex titkompla.

Inti għandek tieqaf tiehu is-soluzzjoni orali ta' Agenerase hekk kif tkun tista' tibda tiblà il-kapsuli ta' Agenerase.

Inti għandek dejjem tavża lit-tabib tiegħek dwar xi mard li inti għandek jew li seta' kellek qabel.

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti kont tbat minn mard fil-fwied.
- Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase m'għandiex tintuża jekk inti tbat minn xi forma ta' mard jew ħsara fil-fwied.
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti kont tbat minn mard fil-fwied. Pazjenti li huma morda kroniċi bl-epatite B jew C u li jingħataw mediċini antiretrovirali ikunu f'riskju akbar li jsufu minn reazzjonijiet avversi fil-fwied li jkunu serji u ta' periklu għal hajjithom. Hafna drabi jkun hemm bżonn ta' testijiet tad-demmi sabiex il-funzjoni tal-fwied tinzamm taht osservazzjoni.

- Kien hemm każi fejn giet irrapurtata żieda fil-fsada f'pazjenti li jsofru mill-emofilja u li kienu qed jiehdu l-inibituri protease. Ir-raġuni għalfejn sehh dan ma saritx magħrufa. Jista' jkun li tkun tinhtieg aktar factor VIII sabiex twaqqaf din il-fsada.
- Jista' jkun hemm taqsim mod ieħor, żieda jew telf fix-xaham tal-ġisem f'dawk li qed jiehdu tahlita ta' mediċini antiretrovirali. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tara xi tibdil fix-xaham ta' ġismek.
- F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV (AIDS), u li kellhom infezzjonijiet opportunistiċi fil-passat, jistgħu jgħorġu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit wara li jinbeda it-trattament kontra l-HIV. Huwa mifhum li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fis-sistema immuni tal-ġisem, li thalli lil-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr ma kienu qed jagħtu sintomi. Jekk tinnota xi sintomi ta' infjammazzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek mill-ewwel.
- Jekk thossok inkwetat dwar xi problemi oħra ta' saħħa li jista' jkollok tkellem mat-tabib tiegħek.

Problemi fl-ghadam

Xi pazjenti li jiehdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-ghadam li tissejjah ostejonekrozi (il-mewt tat-tessut ta' l-ghadam minhabba nuqqas ta' ċirkolazzjoni għall-ghadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, trażzin kbir fl-immunità u indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli fost oħrajn, jistgħu ikunu ftit mill-ħafna fatturi ta' riskju biex tiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' ostejonekrozi huma għebusija tal-ġogi, uġiġh (speċjalment fil-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Il-kura b'Agenerase ma tnaqqasx ir-riskju li wiehed ixxerred l-HIV permezz ta' kuntatti sesswali jew permezz tad-demm. Għalhekk għandek dejjem tibqa tiegħu kull prekawżjoni possibbli sabiex dan ma jsehhx.

Meta tiegħu/tuża mediċini oħra

Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib jew spiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, jew hadt dan l-aħħar, xi mediċini oħra, anki dawk bla riċetta. Dan huwa **importanti ħafna** minhabba li meta xi mediċini jittiehdu fl-istess waqt ma' Agenerase dan jista' jwassal għal żieda jew nuqqas fl-effett li dawn il-mediċini jista' jkollhom. Dan jista' jikkawża problemi serji.

Hemm xi mediċini li **ma tistax tiegħu ma' Agenerase** (jekk jogħġbok ara 'Tiegħu Agenerase' għal aktar informazzjoni)

Agenerase jista' ma jaqbilx ma' xi mediċini oħrajn. M'għandekx tiegħu l-mediċini li ġejjin flimkien ma' Agenerase sakemm mhux bl-ordni tat-tabib tiegħek: anestetiki (eż lidocaine), anti-bijotiċi (eż rifabutin, clarithromycin, dapsone u erythromycin), antifungals (eż ketoconazole u itraconazole), mediċini kontra l-malarja (eż halofantrine), mediċini kontra l-konvulzjonijiet (eż carbamazepine, phenytoin u phenobarbital), calcium channel blockers (eż amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine u verapamil), mediċini li jbaḡxu l-kolesterol (eż atorvastatin, lovastatin u simvastatin), mediċini għal erectile dysfunction (sildenafil u vardenafil), inibituri non-nukleosajd rivers transkripteż (eż delavirdine, efavirenz u nevirapine), opioids (eż methadone), ormoni bħal oestrogens u progestogens (eż kontraċettivi ormonali bħal 'pillola'), xi glucocorticoids (eż fluticasone propionate u budesonide), antidiressanti triċikliċi (eż desipramine u nortriptyline), sustanzi sedattivi (i.e. midazolam meta jingħata fil-vina), u oħrajn (eż clozapine u lorazepam).

Jekk qed tiegħu mediċini li jistgħu jikkawżaw effetti mhux mixtieqa li huma serji, bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lidocaine, cyclosporine, tacrolimus, rapamycin, tricyclic antidepressants, u warfarin, fl-istess waqt ma' Agenerase, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħmel testijiet oħra tad-demm sabiex jevita xi problemi ta' sigurtà li jista' jkun hemm.

Minhabba l-ammont ta' *propylene glycol* fis-soluzzjoni orali m'għandekx tiegħu disulfiram jew mediċini oħra li jnaqqsu il-metabolizmu ta' l-alkohol (eż. metronidazole) u preparazzjonijiet oħra li fihom l-alkohol (eż. soluzzjoni orali ta' ritonavir) jew aktar *propylene glycol* fl-istess waqt li qed tiegħu s-soluzzjoni orali ta' Agenerase (ara il-parti ta' dan il-fuljett imsejha Tiegħu Agenerase).

Jekk inti qed tiehu l-pillola kontraċettiva għandek tuża mezz ieħor ta' kontraċezzjoni (bħal condom) sabiex ma tinqabadx tqila waqt li qed tiehu Agenerase. Jekk tiehu l-pillola kontraċettiva fl-istess waqt ma' Agenerase jistà jkun hemm tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' Agenerase.

Meta tiehu Agenerase ma' l-ikel u max-xorb

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase tista' tittiehed ma' jew mingħajr ikel

Tqala u Tredidigh

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew għandek hsieb li tinqabad tqila dalwaqt. Is-sigurtà ta' Agenerase waqt it-tqala mhix magħrufa. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu xi medicina.

M'għandekx tredda lit-tarbija tiegħek waqt li qed tiehu Agenerase. Huwa rakkomandat li nisa li huma HIV positive ma jreddghux lit-trabi tagħhom u dan sabiex jevitaw it-tixrid tal-HIV.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effett li jista' jkollu Agenerase fuq min isuq, juża għodda jew iħaddem magni. Agenerase iqabbdex sturdament, m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi tas-soluzzjoni orali ta' Agenerase

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase fiha *propylene glycol* li jistà jwassal għal effetti mhux mixtieqa f'dożi għoljin. *Propylene glycol* jista' jwassal għal sensiela ta' effetti avversi bħal aċċessjonijiet, stupor, qalb thabbat hafna u hsara fic-celloli homor tad-dem (ara wkoll Tiegħu Agenerase u Oqgħod attent hafna b'Agenerase).

Dan il-prodott mediċinali fih 4mg ta' sodium kull ml. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti fuq dieta kkontrollata ta' sodju.

Dan il-prodott mediċinali fih ukoll 1mg ta' potassium kull ml. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti b'funzjoni mnaqqsa tal-kliwi jew pazjenti fuq dieta kkontrollata ta' potassium.

Minhabba li s-soluzzjoni orali ta' Agenerase fiha il-vitamina E, m'għandekx tiehu xi vitamini oħra li fihom il-vitamina E.

3. KIF GHANDEK TIEHU AGENERASE

Dejjem għandek tiehu Agenerase skond ma jgħidlek it-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew spizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase tistà tittiehed kemm ma' l-ikel kif ukoll waħidha.

Jekk ikollok bżonn tiehu mediċini kontra l-aċidu fl-istonku jew xi medicina li fiha hemm medicina oħra għal kontra l-aċidu fl-istonku (bħal didanosine), inti għandek teħodha ta' l-anqas siegħa qabel jew wara li tkun hadt Agenerase. Jekk dan ma jsirx jistà jwassal għal tnaqqis fl-effetti ta' Agenerase.

- *Pazjenti minn 4 snin 'il fuq li ma jistgħux jibilgħu kapsuli:* id-doża meħtieġa tiġi maħduma mit-tabib tiegħek skond il-piż tiegħek. Id-doża rakkomandata ta' soluzzjoni orali ta' Agenerase hija ta' 17 mg (1.1 ml) kull kilogramm tliet darbiet kuljum. M'għandekx tiehu 2800 mg kuljum.

F'xi każi fejn ikunu qed jingħataw mediċini oħra flimkien ma' Agenerase, it-tabib tiegħek jistà jbidel id-doża ta' Agenerase.

Sabiex inti tgawdi mill-benefiċċji kollha ta' Agenerase, huwa mportanti hafna li inti tiehu d-doża kollha hekk kif ordnat mit-tabib tiegħek.

Fil-pakkett għandek issib tazza tal-kejl ta' 20 ml sabiex inti tkun tistà tkejjel eżatt l-ammont li għandek tiehu.

Jekk tiehu Agenerase aktar milli suppost ghandek tiehu

Jekk hadt aktar Agenerase minn kemm ordnalek it-tabib, ghandek tkellem lit-tabib jew spizjar tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Agenerase

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Agenerase ghandek tehodha hekk kif tiftakar. Wara tistà tkompli bhal qabel. M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti ghal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Agenerase

M'ghandekx tieqaf tiehu Agenerase minghajr ma tistaqsi lit-tabib tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Agenerase jista' jagħmel effetti mhux mixtieqa għalkemm mhux kulhadd ikollu. Waqt il-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV mhux dejjem ikun possibbli li wiehed jgħid jekk xi effetti mhux mixtieqa li jinħassu jkunux ġejjin minhabba Agenerase jew minhabba xi medicina ohra li tkun qed tinghata jew mill-marda tal-HIV nfisha. Għalhekk jekk thoss xi tibdil fis-sahha tieghek ghandek tkellem lit-tabib tieghek.

Effetti mhux mixtieqa komuni hafna (dawn jistghu jaffettwaw aktar minn 10 f' 100 pazjent trattat)

- Ugħigh ta' ras, thossok ghajjen
- Diarreja, thossok imqalla, rimettar, gass
- Raxx fil-Ġilda (hamra, mtella jew bil-ħakk - Xi drabi r-raxx fil-ġilda jista' jkun qawwi u inti jkollok bżonn twaqqaf din il-medicina.
- Żidiet fil-kolesterol (tip ta' xaham) fid-demm. It-tabib tieghek jissorvelja il-livelli ta' xaham fid-demm tieghek qabel u waqt kura b' Agenerase.

Effetti mhux mixtieqa komuni (dawn jistghu jaffettwaw minn 1 sa 10 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fit-*triglycerides* (tip ta' xaham fid-demm), bidla fis-sura tal-ġisem minhabba distribuzzjoni differenti tax-xaham.
- Taqlib fil-burdata, dipressjoni, diffikulta fl-irqad, nuqqas ta' aptit
- Textix u tneħħim madwar ix-xuftejn u l-ħalq, ċaqlieq bla kontroll
- Ugħigh, skomdu jew aċtu żejjed fl-istonku, ippurgar mahlul
- Żieda fl-enzimi li jipproduċi l-fwied li jissejhu *transaminases*, żieda f-enzima li tipproduċi l-frixa li tissejjaħ *amylase*

Effetti mhux mixtieqa mhux komuni (dawn jistghu jaffettwaw anqas minn 1 f' 100 pazjent trattat)

- Żieda fiz-zokkor fid-demm. It-tabib tieghek jissorvelja il-livelli taz-zokkor fid-demm tieghek qabel u waqt kura b' Agenerase.
- Żieda fid-demm ta' sustanza li tissejjaħ bilirubin
- Nefha fil-wieċ, ix-xuftejn u l-ilsien (angioedema)

Effetti mhux mixtieqa rari (dawn jistghu jaffettwaw 1 f' 1000 pazjent trattat)

- Reazzjoni fil-ġilda qawwija jew ta' periklu għall-hajja (sindromu ta' Stevens Johnson)

Effetti mhux mixtieqa ohrajn li jistghu jiġru

F'dawk il-pazjenti li jbatu minn emofilija tip A u B kien hemm rapporti ta' zieda fil-fsada waqt l-użu tal-inibituri protease. Jekk dan jiġri lilek, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Gew irrapurtati każi ta' uġiġh jew indebboliment fil-muskoli, l-aktar f'kura antiretrovirali permezz ta' inibituri protease u analogi tan-nukleosajd. F'okkazzjonijiet rari dawn kienu ta' natura serja (rhabdomyolysis).

It-terapija kombinata antiretrovirali tistà twassal għal tibdil fis-sura tal-gisem minhabba lipodistrofija. Dan it-tibdil jinkludi telf ta' xaham mis-saqajn, mill-idejn u mill-wieċ, zieda ta' xaham addominali (maż-żaqq) u ma' organi interni oħra tal-gisem, tkabbir tas-sider u hotba ta' xaham fuq wara tal-ghonq (buffalo hump). Il-kawża u l-effetti fit-tul fuq is-saħħa tal-pazjenti ta' dan it-tibdil għadhom mhux magħrufa. It-terapija kombinata antiretrovirali tistà twassal għal zieda fl-aċidu laktiku u fiz-zokkor fid-dem, zieda ta' xaham fid-dem u reżistenza għall-insulina.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiġgrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN AGENERASE

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

M'għandekx tuża Agenerase wara d-data li jiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna. Dak li jibqa mis-soluzzjoni orali ta' Agenerase 15-il gurnata wara li jkun infetħ il-flixxkun, għandu jiġi mormi.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagg jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bzonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Agenerase

Is-sustanza attiva hi amprenavir

Is-soluzzjoni orali fiha 15 mg/ml ta' amprenavir

Sustanzi oħra jinkludu *propylene glycol*, macrogol 400 (polyethylene glycol 400), d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), acesulfame potassium, saccharin sodium, sodium chloride, toghma artifiċjali ta' bubblegum ta' l-gheneb, toghma ta' peppermint naturali, menthol, citric acid, anhydrous, sodium citrate dihydrate, ilma ppurifikat.

Id-Dehra ta' Agenerase u l-kontenuti tal-pakkett:

Is-soluzzjoni orali ta' Agenerase tiġi fi fliexken li fihom 240 ml ta' soluzzjoni orali. Is-soluzzjoni orali hija ta' lewn ċar jagħti fl-isfar u għandha toghma ta' gheneb, bubblegum u peppermint.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Manifattur

Glaxo Wellcome Operations
Speke Boulevard
Speke
Liverpool L24 9JD
Renju Unit

jew

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

Sid l-Awtorizzazzjoni għall-kummerċ

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok għamel kuntatt mar-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'