ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 50 mg/g trab orali.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Il-flixkun fih 144 g ta' trab orali. Kull gramma ta' trab orali fiha nelfinavir mesilate li jikkorrispondi għal 50 mg ta' nelfinavir.

Sustanzi mhux attivi:
- Fiħ sucrose palmitate: 10.0 mg kull gramma ta' trab orali. 10.0 mg ta' sucrose palmitate, li huwa ester, tejoretikament jikkorrispondi għall-massimu ta' 5.9 mg ta' sucrose meta jiġi idrolizzat kompletament.
- Fiħ aspartame (E951): 20.0 mg ta' aspartame f'kull gramma ta' trab orali.
- Fiħ potassium: 50.0 mg ta' dibasic potassium phosphate li jikkorrispondi għal 22.5 mg ta' potassium kull gramma ta' trab orali.

Ara sezzjoni 4.4

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab orali.
Trab amorfu abjad għal offwajt.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

VIRACEPT huwa indikat fit-terapija mmaniġġjata antiretrovirali għat-trattament ta' adulti, adoloxxenti u tfal li għandhom aktar minn 3 snin, infettati bil-vajrus uman ta' l-immunodefiċjenza (HIV-1).

F'pazjenti b'esperjenza ta' l-inibituri tal-protease (PI), l-għażla ta' nelfinavir għandha tkun ibbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali u fuq l-istorja tat-trattament tal-pazjent.
Ara sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Terapija b'VIRACEPT għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni b'HIV.

VIRACEPT jingħata mill-ħalq u għandu jittieħed dejjem ma' l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti li għandhom aktar minn 13-il sena: Il-pilloli VIRACEPT ta' 250 mg huma rrakkomandati għal adulti u tfal kbar (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-pilloli ta' VIRACEPT ta' 250 mg). Id-doża rrakkomandata ta' VIRACEPT 50 mg/g trab orali hija ta' **1250 mg mogħtija darbtejn kuljum** (BID) **jew 750 mg mogħtija tliet darbiet kuljum (**TID), għal pazjenti li ma jistgħux jieħdu l-pilloli. Il-pazjenti kollha li għandhom aktar minn 13-il sena għandhom jieħdu **jew** 5 kuċċarini mhux imburġati mill-kuċċarina l-blu tal-5 grammi darbtejn kuljum, **jew** 3 kuċċarini mhux imburġati mill-kuċċarina l-blu tal-5 grammi tliet darbiet kuljum. L-effikaċja tal-kors BID (darbtejn kuljum) kienet evalwata kontra l-kors TID (tliet darbiet kuljum), primarjament f'pazjenti li ma ħadux PIs (ara Sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'età minn 3 snin sa 13-il sena: għat-tfal, id-doża rrakkomandata tal-bidu hija ta' **50-55 mg/kg BID** jew jekk qed tuża **l-kors TID, 25 – 35 mg/kg ta' piż** tal-ġisem kull doża. Għat-tfal

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

li jistgħu jieħdu l-pilloli, il-pilloli ta' VIRACEPT jistgħu jingħataw minflok it-trab orali (ara is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-pilloli ta' VIRACEPT).

Id-doża rrakkomandata tat-trab ta' VIRACEPT trab orali li trid tingħata **BID lil tfal li għandhom minn 3 sa 13-il sena, billi tuża taħlita kemm tal-kuċċarina l-bajda tal-1 gramma u kemm tal-kuċċarina l-blu tal-5 grammi** hija murija fil-lista li jmiss. Min qed jippreskrivi l-mediċina għandu jagħti parir lill-pazjent biex juża l-manku tat-tieni kuċċarina biex ineħħu t-trab żejjed biex ikollu kuċċarina watja.

Doża li għandha tingħata darbtejn kuljum lil tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena				
Piż tal-ġisem tal-pażjent bħala kg	**Kuċċarina Blu** 5 grammi	**Kuċċarina Bajda** gramma waħda		**Total ta' grammi ta' Trab kull doża**
7.5 sa 8.5 kg	1	flimkien ma'	3	8 g
8.5 sa 10.5 kg	2		-	10 g
10.5 sa 12 kg	2	flimkien ma'	2	12 g
12 sa 14 kg	2	flimkien ma'	4	14 g
14 sa 16 kg	3	flimkien ma'	1	16 g
16 sa 18 kg	3	flimkien ma'	3	18 g
18 sa 22 kg	4	flimkien ma'	1	21 g
'l fuq minn 22 kg	5			25 g

Id-doża rrakkomandata tat-trab ta' VIRACEPT 50 mg/g trab orali li trid tingħata **TID lil tfal li għandhom minn 3 sa 13-il sena, billi tuża taħlita kemm tal-kuċċarina l-bajda ta' gramma u kemm tal-kuċċarina l-blu tal-5 grammi** hija murija fil-lista li jmiss. Min qed jippreskrivi l-mediċina għandu jagħti parir lill-pazjent biex juża l-manku tat-tieni kuċċarina biex ineħħi t-trab żejjed biex ikollu kuċċarina watja.

Doża li għandha tingħata darbtejn kuljum lil tfal b'eta minn 3 snin sa 13-il sena				
Piż tal-ġisem tal-pażjent bħala kg	**Kuċċarina Blu** 5 grammi	**Kuċċarina Bajda** gramma waħda		**Total ta' grammi ta' Trab kull doża**
7.5 sa 8.5 kg	1			5 g
8.5 sa 10.5 kg	1	flimkien ma'	1	6 g
10.5 sa 12 kg	1	flimkien ma'	2	7 g
12 sa 14 kg	1	flimkien ma'	3	8 g
14 sa 16 kg	2			10 g
16 sa 18 kg	2	flimkien ma'	1	11 g
18 sa 22 kg	2	flimkien ma'	3	13 g
'l fuq minn 22 kg	3			15 g

It-trab orali jista' jitħallat ma' ammont żgħir ta' ilma, ħalib, trab tal-ħalib, trab tal-ħalib tas-sojja, ħalib tas-sojja, supplimenti tad-dieta, jew pudina. Ladarba mħallat, biex tinkiseb id-doża sħieħa, għandu jittieħed il-kontenut kollu. Jekk it-taħlita ma titteħidx immedjatament, għandha tinħażen fil-friġġ, iżda l-ħażna m'għandhiex taqbeż 6 sigħat. Ikel aċiduż jew meraq (eż. meraq tal-larinġ, meraq tat-tuffieħ jew zalza tat-tuffieħ) mhux irrakkomandat li jintuża flimkien ma' VIRACEPT, minħabba li t-taħlita tista' tirriżulta f'togħma morra. VIRACEPT trab orali m'għandux jiġi rikostitwit bl-ilma fil-kontenitur oriġinali tiegħu.

Mard tal-kliewi u tal-fwied: M'hemm l-ebda informazzjoni speċifika għal pazjenti pożittivi għal HIV b'indeboliment tal-kliewi u għalhekk rakkommandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ ma jistgħux

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

jingħataw (ara sezzjoni 4.4). Nelfinavir huwa prinċipalment metabolizzat u eliminat mill-fwied. M'hemmx informazzjoni biżżejjed fuq pazjenti b'mard tal-kliewi u għalhekk rakkommandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ ma jistgħux jingħataw (ara sezzjoni 5.2). Attenzjoni trid tingħata meta VIRACEPT jingħata lill-pazjenti b'mard tal-kliewi jew tal-fwied.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom indiċi terapewtiku żgħir u li huma sottostrati ta' CYP3A4 [eż. terfenadine, astemizole, cisapride, amiodarone, quinidine, pimozide,triazolam, midazolam li jingħata mill-ħalq (għal attenzjoni dwar midazolam mogħti b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5), derivattivi ta' ergot, lovastatin u simvastatin, alfuzosin, u sildenafil meta jintuża għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja (għall-użu ta' sildenafil u ta' inibituri oħra ta' PDE-5 f'pazjenti b'disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.5)].

Indutturi qawwija ta' CYP3A (e.ż., rifampicin, phenobarbital u carbamazepine) inaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfinavir.
Għoti flimkien ma' rifampicin, huwa kontra-indikat minħabba tnaqqis fl-espożizzjoni għal nelfinavir. It-tobba m'għandhomx jużaw indutturi qawwija ta' CYP3A4 flimkien ma' Viracept u għandhom jikkunsidraw li jużaw alternattivi meta pazjent ikun qed jieħu VIRACEPT (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort *[Hypericum perforatum]* m'għandhomx jintużaw meta nelfinavir ikun qed jittieħed minħabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet tal-plażma mnaqqsa u effetti kliniċi mnaqqsa ta'nelfinavir (ara Sezzjoni 4.5).

VIRACEPT m'għandux jingħata flimkien ma' omeprazole minħabba tnaqqis fl-espożizzjoni għal nelfinavir u l-metabolit attiv tiegħu M8 (Tert-butyl hydroxy-nelfinavir). Dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku u l- possibbiltà ta' reżistenza għal VIRACEPT (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti għandhom jiġu mfhema li VIRACEPT mhux kura għall-infezzjoni b'HIV, li jistgħu jibqgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta' l-HIV, u li VIRACEPT ma ntweriex li jnaqqas ir-riskju li tixtered il-marda ta' l-HIV permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm.

<u>*Sindromu tar-riattivazzjoni immuni:*</u> F'pazjenti nfetti b'HIV b'deficjenza immuni severa fil-ħin li tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' sseħħ reazzjoni infiammatorja għall-patoġeni mingħajr sintomi jew patoġeni residwali, opportunistiċi li tista' tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew lokalizzati b'mycobacterium, u pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis carinii*. Kull sintomu inflammatorju għandu jiġi vvalutat u għandha tinbeda kura skond il-bżonn.

Mard awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves, polimijosite, u s-sindrome Guillain-Barré) kienu rrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' rikostituzzjoni immuni, madankollu, iż-żmien sal-bidu huwa aktar varjabbli, u jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

<u>*Mard tal-fwied:*</u> Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nelfinavir ma kinetx stabbilita f'pazjenti b'mard prinċipali sinifikattiv tal-fwied. Pazjenti b'epatite kronika B jew C u ttrattati b'terapija mħallta antiretrovirali huma f'riskju ikbar ta' effetti mhux mixtieqa serji u potenzjalment fatali tal-fwied. F'każ tat-terapija antivirali mogħtija flimkien għall-epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.
Pazjenti b'marda tal-fwied li kienet teżisti minn qabel li tinkludi epatite attiva kronika għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija mħallta antiretrovirali u

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

għandhom ikunu osservati skond il-prattika normali. Jekk hemm evidenza ta' mard tal-fwied li qed imur għall-agħar f'dawn il-pazjenti, l-interruzjoni jew it-twaqqif tat-trattament irid ikun ikkunsidrat. L-użu ta' nelfinavir f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied ma ġiex studjat. Fin-nuqqas ta' dawn l-istudji, għandha tittieħed attenzjoni, peress li jista' jkun hemm żjieda fil-livelli ta' nelfinavir u/jew żjieda fl-enżimi tal-fwied.
Pazjenti b'indeboliment tal-fwied m'għandhomx jingħataw colchicine flimkien ma' VIRACEPT.

Osteonekrożi: Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosterojdi, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem għola), każijiet ta' osteonekrożi ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'marda ta' l-HIV avvanzata u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex iffitxu parir mediku jekk ikollhom esperjenza ta' weġgħat u uġigħ fil-ġogi, għebusija fil-ġogi jew dffikultà fil-moviment.

Indeboliment tal-kliewi: Peress li nelfinavir huwa mwaħħal ħafna mal-proteini fil-plażma, mhux probabbli li jiġi mneħħi b'mod sinifikanti b'emodijalisi jew b'dijalisi tal-peritonew. Għalhekk, mhux meħtieġa prekawzjonijiet speċjali jew aġġustamenti fid-doża f'dawn il-pazjenti.
Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi m'għandhomx jingħataw colchicine flimkien ma' VIRACEPT.

Dijabete mellitus u ipergliċemija: dijabete mellitus fil-bidu, ipergliċemija jew tibrix ta' dijabete mellitus eżistenti kien irrappurtat f'pazjenti li qed jirċievu l-PIs. F'xi ftit minn dawn il-pazjenti, l-ipergliċemija kienet serja u f'xi ftit każijiet kienet ukoll assoċjata ma' ketoaċidosi. Ħafna pazjenti kellhom kondizzjonijiet mediċi mħawwdin, li xi ftit minnhom kienu jeħtieġu terapija b'mediċini li kienu assoċjati ma' l-iżvilupp tad-dijabete mellitus jew ta' l-ipergliċemija.

Pazjenti bl-emofilja: Kien hemm rapporti ta' żjieda fit-telf tad-demm, li jinkludu ematomi u emartrosi spontanji tal-ġilda, f'pazjenti emofiliċi tat-tip A u B ittrattati bil-PIs. F'xi pazjenti l-fattur addizzjonali VIII kien mogħti. F'aktar minn nofs il-każijiet irrappurtati, it-trattament bil-PIs tkompla jew inbeda mill-ġdid jekk it-trattament kien imwaqqaf. Konnessjoni kawżali kienet evokata, għalkemm il-mekkaniżmu ta' l-azzjoni ma kienx elucidat. Pazjenti emofiliċi għandhom għalhekk ikunu mgħarrfa bil-possibbiltà ta' żjieda fit-telf tad-demm.

Lipodistrofija: it-terapija mħallta antiretrovirali kienet assoċjata mat-tqassim mill-ġdid ta' xaħam tal-ġisem (lipodistrofija miksuba) f'pazjenti infettati b'HIV. Il-konsegwenzi fit-tul ta' dawn l-okkorrenzi mhumiex magħrufa bħalissa. Il-konoxxenza dwar il-mekkaniżmu hija inkompleta. Konnessjoni bejn il-lipomatosi tal-vixxri u PIs u l-lipoatrofija u l-Inibituri ta' Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase (NRTIs) kienet ipotizzata. Riskju ogħla ta' lipodistrofija kien assoċjat ma' fatturi individwali bħal età avanzata u fatturi konnessi mal-mediċina bħal dewma aktar fit-tul tat-trattament antiretrovirali u disturbi metaboliċi assoċjati. L-eżami kliniku għandu jinkludi evalwazzjoni għal sinjali fiżiċi ta' tqassim mill-ġdid tax-xaħam. Konsiderazzjoni għandha tingħata għall-qies tal-lipidi tas-serum u tal-glukożi fid-demm ta' meta wieħed ikun sajjem. Mard tal-lipidi għandu jkun immaniġġat kif inhu klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.8.).

Inibituri ta' PDE5: għandha tingħata attenzjoni partikolari meta sildenafil, tadalafil jew vardenafil jiġu preskritti għall-kura ta' disfunzjoni erettili f'pazjenti li qed jirċievu VIRACEPT. L-għoti ta' VIRACEPT flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom u jista' jirriżulta f'avvenimenti avversi assoċjati bħal pressjoni baxxa, sinkope, bidliet fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' sildenafil preskritt għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja flimkien ma' VIRACEPT huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri ta' HMG-CoA reductase (statins): Inibituri ta' HMG-CoA reductase jistgħu jinteraġixxu ma' inibituri tal-protease u jżidu r-riskju ta' mijopatija, inkluż rabdomijolisi. Użu ta' inibituri tal-protease flimkien ma' lovastatin jew simvastatin huwa kontra-indikat. Inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ukoll jistgħu jinteraġixxu ma' inibituri tal-protease u għandhom jintużaw b'attenzjoni (eż. atorvastatin). Ittitra d-doża ta' atorvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa; m'għandekx taqbeż doża totali ta' atorvastatin ta' 40 mg/kuljum waqt għoti flimkien ma' VIRACEPT.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Sustanzi mhux attivi: VIRACEPT trab orali fih aspartame (E951) bħala sustaanza li tagħti togħma ħelwa. Aspartame jipprovdi sorsi ta' phenylalanine u għalhekk, jista' ma jkunx xieraq għall-persuni b'phenylketonuria.
VIRACEPT trab orali fih potassium.
VIRACEPT trab orali fiħ ukoll sucrose. Pazjenti b'problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fructose, assorbiment ħażin ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltese m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.
Ara sezzjoni 2 u 6.1 għal aktar informazzjoni dwar is-sustanzi mhux attivi.

L-għoti ta' salmeterol flimkien ma' VIRACEPT mhux irrakkomandat. It-taħlita tista' twassal għal riskju akbar ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol, inkluż titwil ta' QT, palpitazzjonijiet u takikardija sinus.

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

Nelfinavir huwa metabolizzat primarjament permezż ta' l-isoenzimi taċ-ċitokromju P450, CYP3A4 u CYP2C19 (ara sezzjoni 5.2). Nelfinavir huwa wkoll inibitur ta' CYP 3A4. Ibbażat fuq tagħrif *in vitro*, f'konċentrazzjonijiet fil-firxa terapewtika, nelfinavir mhux probabbli li jinibixxi isoformi oħra taċ-ċitokromju P450.

Taħlita ma' prodotti mediċinali oħra: Attenzjoni hija rrakkomandata kull meta VIRACEPT jingħata flimkien ma' sustanzi li huma indutturi jew inibituri u/jew substrati ta' CYP3A4; taħlitiet bħal dawn jistgħu jeħtieġu aġġustament tad-doża (ara wkoll sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Sottostrati ta' CYP3A4: L-għoti flimkien mas-sustanzi li ġejjin li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom raġġ terapewtiku żgħir huwa kontra-indikat:
terfenadine, astemizole, cisapride, amiodarone, quinidine, derivattivi ta' ergot, pimozide, midazolam orali, triazolam, alfuzosin, u sildenafil meta jintuża għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għoja (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti ta' PI flimkien ma' sildenafil huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' sildenafil b'mod sostanzjali u jista' jwassal għal żjieda fl-avvenimenti avversi assoċjati ma' sildenafil, inkluż pressjoni baxxa, bidliet fil-vista, u priapiżmu.

Għal substrati oħra ta' CYP3A4 jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew kunsiderazzjoni ta' alternattiva (Tabella 1).
L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' fluticasone propionate jista' jżid il-konċentrazzjonjiet fil-plażma ta' fluticasone propionate. Ikkunsidra alternattivi li mhux metabolizzati minn CYP3A4 bħal beclomethasone.
L-użu fl-istess waqt ta' trazodone u nelfinavir jista' jżid l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' trazodone u għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' trazodone.

L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' simvastatin jew lovastatin jista' jwassal għal żidiet sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin u lovastatin fil-plażma u mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.3). Inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ukoll jistgħu jinteraġixxu ma' inibituri tal-protease u għandhom jintużaw b'attenzjoni (eż. atorvastatin). Ittitra d-doża ta' atorvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa; m'għandekx taqbeż doża totali ta' atorvastatin ta' 40 mg/kuljum waqt għoti flimkien ma' VIRACEPT.

L-għoti ta' salmeterol flimkien ma' VIRACEPT mhux irrakkomandat. It-taħlita tista' twassal għal riskju akbar ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol, inkluż titwil ta' QT, palpitazzjonijiet u takikardija sinus.
L-għoti ta' warfarin flimkien ma' VIRACEPT jista' jaffettwa l-konċentrazzjonijiet ta' warfarin. Huwa rrakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat b'attenzjoni waqt il-kura b'VIRACEPT, speċjalment fil-bidu tat-terapija.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Indutturi ta' l-enżimi metaboliċi: Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, phenobarbital u carbamazepine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfianvir u l-għoti tagħhom fl-istess waqt huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm attenzjoni meta sustanzi oħra li jinduċu CYP3A4 jingħataw flimkien. Il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu ogħla b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq u għalhekk m'għandux jingħata flimkien ma' nelfinavir. Midazolam parenterali għandu jingħata flimkien ma' nelfinavir f'unità ta' kura intensiva biex tiġi żgurata sorveljanaza klinika mill-viċin. Jekk tingħata aktar minn doża waħda għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' midazolam (Tabella 1)
Inibituri ta' l-enzimi metaboliċi: L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' inibituri ta' CYP2C19 (e.ż., fluconazole, fluoxetine, paroxetine, lansoprazole, imipramine, amitriptyline u diazepam) hija mistennija li tista' tnaqqas il-konverżjoni ta' nelfinavir għal metabolit attiv prinċipali M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir) b'żieda fl-istess ħin tal-livelli fil-plażma ta' nelfinavir (ara sezzjoni 5.2). Tagħti limitat minn provi kliniċi minn pazjenti li qed jirċievu wieħed jew aktar minn dawn il-prodotti mediċinali ma' nelfinavir indika li mhux mistenni effett sinifikanti fuq is-sigurtà u l-effikaċja Madankollu, effett bħal dan ma jistax jiġi eskluż.

Interazzjonijiet ta' nelfinavir ma' sustanzi magħżula li jiddeskrivu l-impatt ta' nelfinavir fuq il-farmakokinetika tas-sustanza mogħtija fl-istess waqt u l-impatt ta' mediċini oħra fuq il-farmakokinetika ta' nelfinavir huma mniżżla f'Tabella 1.

Tabella 1. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	**Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla**	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt**
NRTIs		
		Ma ġewx osservati interazzjonijiet ta' sinifikanza klinika bejn nelfinavir u l-analogi ta' nucleoside. Bħalissa m'hemm l-ebda evidenza ta' effikaċja inadegwata ta' zidovudine fis-CNS li tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis moderat fil-livelli tal-plażma ta' zidovudine meta mogħti flimkien ma' nelfinavir. Peress li huwa rrakkomandat li didanosine jingħata fuq stonku vojt, VIRACEPT għandu jingħata (ma' l-ikel) siegħa wara, jew aktar minn sagħtejn qabel didanosine.
Inibituri tal-Protease		
Ritonavir 500 mg, doża waħda (nelfinavir 750 mg tid 6 ijiem)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir Cmax ↔ Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott
Ritonavir 500 mg BID, 3 dożi (nelfinavir 750, doża waħda)	Konċentrazzjonijiet ta' ritonavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 152 %	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott
Ritonavir 100 mg or 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID għoti fil-għodu)	Konċentrazzjonijiet ta' ritonavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 20 % AUC tal-metabolit M8 ↑ 74 %	Ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn dożi baxxi ta' ritonavir (100 jew 200 mg BID) għall-effetti fuq l-AUCs ta' nelfinavir u M8. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet ma ġietx stabbilita.
Ritonavir 100 mg jew 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID għoti fil-għaxija)	Konċentrazzjonijiet ta' ritonavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 39 % M8 metabolite AUC ↑ 86 %	

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	**Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla**	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt**
Indinavir 800 mg, doża waħda (nelfinavir 750 mg TID X 7 ijiem) Indinavir 800 mg Q8H X 7 ijiem (nelfinavir 750 mg, doża waħda)	AUC ta' indinavir ↑ 51 % Cmax ta' indinavir ↔ Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla Konċentrazzjonijiet ta' indinavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 83 %	Is-sigurtà tat-taħlita indinavir + nelfinavir ma ġietx stabbilita
Saquinavir 1200 mg, doża waħda (nelfinavir 750 mg TID X 4 ijiem)	AUC ta' saquinavir ↑ 392 % Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla	
Saquinavir 1200 mg TID (nelfinavir 750 mg, doża waħda)	Konċentrazzjonijiet ta' saquinavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' amprenavir ↔ Cmin ta' amprenavir ↑ 189 % AUC ta' Nelfinavir ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott
Inibituri Analogi Mhux Nucleoside ta' Reverse Transcriptase (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' efavirenz ↔ AUC ta' nelfinavir ↓ 20 %	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott
Delavirdine 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' delavirdine ↓ 31 % AUC ta' nelfinavir ↑ 107 %	Is-sigurtà tat-taħlita mhijiex stabbilita; taħlita mhijiex irrakkomandata.
Nevirapine		L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ meta nevirapine jingħata ma' nelfinavir.
Sustanzi kontra l-infezzjonijiet		
Rifabutin 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID) Rifabutin 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' rifabutin ↑ 207 % AUC ta' nelfinavir ↓ 32 % AUC ta' rifabutin ↑ 83 % AUC ta' nelfinavir ↓ 23 %	Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin għal 150 mg QD huwa neċessarju meta nelfinavir 750 mg TID jew 1250 mg BID u rifabutin jingħataw flimkien. Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin għal 150 mg QD huwa neċessarju meta nelfinavir 750 mg TID jew 1250 mg BID u rifabutin jingħataw flimkien.
Rifampicin 600 mg qd x 7 ijiem (Nelfinavir 750 mg q8h x 5-6 ijiem)	Konċentrazzjonijiet ta' rifampicin mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↓82 %	L-użu fl-istess waqt ta' rifampicin ma' nelfinavir huwa kontra-indikat
Ketoconazole	Konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑35 %	l-għoti flimkien ta' nelfinavir u l-inibitur qawwi ta' CYP3A4, ketoconazole, irriżulta fi żjieda ta' 35 % fl-AUC fil-plażma ta' nelfinavir. Il-bidliet fil-konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux ikkunsidrati klinikament sinifikanti u l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ meta ketoconazole u nelfinavir jingħataw flimkien.
Kontraċettivi Orali		
17 α-Ethinyl estradiol 35 µg qd x 15-il ġurnata (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 ijiem)	AUC ta' ethinyl estradiol ↓47 % Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla	Kontraċettivi li fihom ethinyl estradiol m'għandhomx jingħataw flimkien ma' nelfinavir. Għandhom jiġu

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	**Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla**	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt**
		kkunsidrati miżuri kontraċettivi alternattivi.
Norethindrone 0.4 mg qd x 15-il ġurnata (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 ijiem)	AUC ta' norethindrone ↓18 % Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla	Kontraċettivi orali li fihom norethindrone m'għandhomx jingħataw flimkien ma' nelfinavir. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri kontraċettivi alternattivi.
Inibituri ta' HMG-CoA reductatse (Statins)		
		Peress li żjieda fil-konċentrazzjonijiet ta' inibituri ta' HMG-CoA reductase tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijolisi, it-tabliet ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' nelfinavir mhijiex irrakkomandati.
Simvastatin jew lovastatin(Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC ta' simvastatin ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ konċentrazzjonijiet mhux imkejjla	Taħlita ta' simvastatin jew lovastatin u nelfinavir mhijiex irrakkomandata (ara kontra-indikazzjoni).
Atorvastatin 10 mg qd (Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC ta' atorvastatin ↑ 74 % Konċentrazzjonijiet ta' l-AUC ta' nelfinavir mhux imkejjla	Ittitra d-doża ta' atorvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa; taqbisx doża totali ta' atorvastatin ta' 40 mg/kuljum waqt għoti flimkien ma' Viracept.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin mhux dipendenti fuq CYP3A4, u mhux mistennija interazzjonijiet ma' nelfinavir. Jekk kura b'inibituri ta' HMG-CoA reductase hija indikata flimkien ma' nelfinavir, pravastatin jew fluvastatin huma rrakkomandati. Rosuvastatin ukoll jista' jingħata flimkien ma' nelfinavir iżda l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati.
Sustanzi kontra l-konvulżjonijiet		
Phenytoin 300 mg qd x 7 ijiem (Nelfinavir 1250 mg bid x 14-il ġurnata)	Phenytoin AUC ↓29 % Phenytoin Ħieles ↓28 %	Mhux irrakkomandat aġġustament fid-doża għal nelfinavir. Nelfinavir jista' jwassal għal tnaqqis fl-AUC ta' phenytoin; għalhekk il-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin għandhom jiġu sorveljati waqt l-użu flimkien ma' nelfinavir.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt
Inibituri tal-Pompi tal-Protoni		
Omeprazole 20 mg bid x 4 ijiem mogħti 30 minuta qabel nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg bid x 4 ijiem)	Konċentrazzjonijet ta' omeprazole mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↓36 % Cmax ta' nelfinavir ↓37 % Cmin ta' nelfinavir ↓39 % AUC tal-metabolit M8 ↓92 % Cmax tal-metabolit M8 ↓ 89 % Cmin tal-metabolit M8 ↓ 75 %	Omeprazole m'għandux jingħata flimkien ma' nelfinavir. L-assorbiment ta' nelfinavir jista' jkun imnaqqas f'sitwazzjonijiet fejn il-pH ta' l-istonku hija miżjuda irrispettivament mill-kawża. L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' omeprazole jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku u għalhekk l-użu fl-istess waqt huwa kontra-indikat. Hija rrakkomandata attenzjoni meta nelfinavir jingħata flimkien ma' inibituri oħra tal-pompi tal-protoni.
Sedattivi/Sustanzi kontra l-ansjetà		
Midazolam	Ma sar ebda studju dwar l-interazzjoni tal-mediċina għall-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' benzodiazepines.	Midazolam huwa metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' CYP3A4. L-għoti ta'midazolam flimkien ma' nelfinavir jista' jikkawża żjieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. Ibbażat fuq tagħrif għall-inibituri ta' CYP3A4 oħra, il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plasma huma mistennija li jkunu ogħla b'mod sinifikattiv meta midazolam jingħata mill-ħalq. Għalhekk, nelfinavir m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam mogħti mill-ħalq. Jekk nelfinavir jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsima ta' kura intensiva (ICU) jew post simili li jassigura sorveljanza klinika mill-viċin u mmaniġġjar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni mtawwla. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-dożaġġ għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
Antagonisti tar-riċettur H1, agonisti 5-HT		
Terfenadine, astemizole, cisapride	Nelfinavir iżid il-konċentrazzjonijiet ta' terfenadine fil-plażma. Interazzjonijiet simili huma probabbli b'astemizole u cisapride.	Nelfinavir m'għandux jingħata flimkien ma' terfenadine, astemizole jew cisapride minħabba l-potenzjal ta' arritmija kardijaka serja u/jew ta' periklu għall-ħajja.
Antagonisti tar-riċettur ta' endothelin		
Bosentan	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' bosentan u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' bosentan.	Meta jingħata flimkien ma' nelfinavir, it-tolleranza tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi ssorveljata.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	**Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla**	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt**
Analġeżiċi		
Methadone 80 mg ± 21 mg qd > xahar (Nelfinavir 1250mg bid x 8 ijiem	AUC ta' methadone ↓47 %	L-ebda wieħed mill-individwi ma' kellu sintomi ta' rtirar f'dan l-istudju; madankollu, minħabba l-bidliet farmakokinetiċi, għandu jkun mistenni li xi pazjenti li rċevew din it-taħlita jista' jkollhom sintomi ta' rtirar u jkollhom bżonn żjieda fid-doża ta' methadone. L-AUC ta' methadone tista' tkun imnaqqsa meta jingħata flimkien ma' nelfinavir; għalhekk jista' tkun meħtieġa żjieda fid-doża ta' methadone waqt l-użu flimkien ma' nelfinavir.
Sterojdi meħuda man-nifs/mill-imnieħer		
Fluticasone	↑ Fluticasone	L-użu ta' fluticasone propionate u VIRACEPT fl-istess waqt jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' fluticasone propionate fil-plażma. Uża b'kawtela. Ikkunsidra alternattivi għal fluticasone propionate li mhux metabolizzati minn CYP3A4, bħal beclometasone, speċjalment għall-użu fit-tul.
Antidepressanti		
Trazodone	↑ Trazodone	L-użu ta' trazodone u VIRACEPT fl-istess waqt jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' trazodone fil-plażma. It-taħlita għandha tintuża b'kawtela u għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' trazodone.
Inibituri ta' PDE-5 għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH)		
Tadalafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' tadalafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' tadalafil.	Għoti ta' tadalafil għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja flimkien ma' VIRACEPT mhux irrakkomandat.
Sildenafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' sildenafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' sildenafil.	Sildenafil huwa kontra-indikat meta jingħata flimkien ma' VIRACEPT (ara kontra-indikazzjonijiet).
Inibituri ta' PDE-5 għall-kura ta' disfunzjoni erettili (ED)		
Tadalafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' tadalafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' tadalafil.	Uża b'sorveljanza miżjuda għall-avvenimenti avversi marbuta ma' żjieda fl-esponiment għal tadalafil.
Sildenafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' sildenafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' sildenafil.	Sildenafil b'doża tal-bidu li ma taqbisx 25 mg f'48 siegħa. Uża b'sorveljanza miżjuda għall-avvenimenti avversi marbuta ma' żjieda fl-esponiment għal sildenafil.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt
Vardenafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' vardenafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' vardenafil.	Uża b'sorvlejanza miżjuda għall-avvenimenti avversi marbuta ma' żjieda fl-esponiment għal vardenafil.
Preparazzjoni kontra l-gotta		
Colchicine	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' colchicine u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' colchicine.	Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tal-kura b'colchicine huwa rrakkomandat f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatika normali jekk hija meħtieġa kura b'nelfinavir. Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku m'għandhomx jingħataw colchicine flimkien ma' nelfinavir (ara sezzjoni 4.4).
Prodotti mill-Ħxejjex		
St. John's wort	Livelli fil-plażma ta' nelfinavir jistgħu jkunu mnaqqsa bl-użu fl-istess waqt tal-preparazzjoni mill-ħxejjex St. John's wort *(Hypericum perforatum)*. Dan iseħħ minħabba induzzjoni ta' l-enżimi li jimmetaboliżżaw il-mediċina u/jew proteini tat-trasport permezz ta' St. John's wort.	Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St. John's wort m'għandhomx jintużaw flimkien ma' nelfinavir. Jekk pazjent diġa qed jieħu St. John's wort, waqqaf St. John's wort, iċċekkja l-livelli virali u jekk possibli l-livelli ta' nelfinavir. Il-livelli ta' nelfinavir jistgħu jiżdiedu mat-twaqqif ta' St. John's wort, u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' nelfinavir. L-effett ta' induzzjoni ta' St. John's wort jista' jippersisti għal ta' l-inqas ġimagħtejn wara l-waqfien tal-kura.

↑ Tindika żjieda, ↓ tindika tnaqqis, ↔ tindika bidla minima (< 10 %).

4.6 Fertilità, tqala u Treddigħ

L-ebda reazzjonijiet mhux mixtieqa konnessi mat-trattament ma kienu osservati fi studji fuq it-tossiċità riproduttiva fl-annimali li saru fuq il-firien, f'dożi li kienu jipprovdu espożizzjoni sistematika komparabbli ma' dik osservata mad-doża klinika. Esperjenza klinika f'nisa tqal hija limitata. VIRACEPT għandu jingħata waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika ir-riskju possibli għall-fetu.

Huwa rrakkomandat li nisa infettati b'HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom fl-ebda ċirkustanza sabiex jevitaw it-trasmissjoni ta' HIV. Studji f'firien li kienu jreddgħu wrew li nelfinavir huwa mneħħi mill-ħalib tas-sider. M'hemmx informazzjoni disponibbli fuq it-tneħħija ta' nelfinavir fil-ħalib tas-sider uman. L-ommijiet għandhom ikunu istruwiti biex jinterrompu t-treddigħ jekk ikunu qed jirċievu VIRACEPT.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

VIRACEPT m'għandu l-ebda jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Is-sigurtà tal-pillola VIRACEPT 250mg kienet studjata fi provi kliniċi kkontrollati b'aktar minn 1300 pazjent. Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dawn l-istudji rċevew 750 mg TID waħdu jew flimkien ma'

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

analogi ta' nucleoside jew 1250 mg BID flimkien ma' analogi ta' nucleoside. L-avvenimenti avversi li ġejjin li huma mill-inqas possibbilment konnessi ma' nelfinavir (i.e. reazzjonijiet avversi) kienu rrapportati l-aktar frekwenti: dijarea, tqalligħ, u raxx. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi b'nelfinavir

Reazzjonijiet avversi fi studji kliniċi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2. Il-lista tinkludi wkoll anormalitajiet sinifikanti tal-laboratorju li kienu osservati b'nelfinavir (fit-48 ġimgħa).

Tabella 2: Inċidenza ta' Reazzjonijiet Avversi u anormalitajiet sinifikanti tal-laboratorju minn studji ta' fażi II u ta' fażi III. (Komuni ħafna (≥ 10 %); komuni (≥ 1 % u < 10 %))

Sistema tal-ġisem	Reazzjonijiet Avversi
Frekwenza tar-Reazzjoni	
Grad 3&4	Kull Grad
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dijarea
Komuni	Tqalligħ, gass fl-istonku,
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	Raxx
Investigazzjonijiet	
Komuni	Żjieda fl-alanine aminotransferase, żjieda fl-aspartate aminotransferase, newtropenja, żjieda fil-creatinine phosphokinase tad-demm, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili

Tfal u trabi:
Total ta' madwar 400 pazjent irċevew nelfinavir fi provi ta' kura pedjatrika (Studji 524, 556, PACTG 377/725, u PENTA-7) għal mhux aktar minn 96 ġimgħa. Il-profil ta' reazzjonijiet avversi osservat waqt il-provi kliniċi pedjatriċi kien simili għal dak ta' l-adulti. Dijarea kienet l-avveniment avvers irrapportat bl-aktar mod komuni fit-tfal. Newtropenija/lewkopenija kienet l-aktar anormalità tal-laboratorju osservata b'mod komuni. Waqt dawn il-provi inqas minn total ta' 13 % tal-pazjenti waqqfu l-kura minħabba avvenimenti avversi.

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'nelfinavir
Reazzjonijiet avversi serji u mhux serji minn rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq (fejn nelfinavir ittieħed biċċa l-uniku inibitur ta' protease jew flimkien ma' terapija antiretrovirali oħra), mhux imsemmija qabel f'sezzjoni 4.8, li għalihom relazzjoni kawżali għal nelfinavir ma tistax tiġi eskluża, huma miġbura hawn isfel. Minħabba li dan it-tagħrif ġej mis-sistema ta' rappurtaġġ spontanju, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi mhijiex ikkonfermata.

Disturbi fis-sistema immuni:
Mhux komuni (≥ 0.1 % - ≤ 1 %): sensittività eċċessiva inkluż bronkospażmu, deni, ħakk, edima fil-viċċ u raxx makulari bl-infafet jew dermatite bulluża.

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:
Mhux komuni - rari (≥ 0.01 % - ≤ 1 %): Terapija antiretrovirali kombinata kienet assoċjata ma' distribuzzjoni mill-ġdid tax-xaħam tal-ġisem (Lipodistrofija miksuba) f'pazjenti bl-HIV inkluż it-telf ta' xaħam taħt il-ġilda periferiku jew fil-wiċċ, żjieda fix-xaħam intra-addominali u fil-vixxri, ipertrofija tas-sider u akkumulazzjoni ta' xaħam dorsoċervikali (Lipoipertrofija buffalo hump).
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): dehra għall-ewwel darba ta' dijabete mellitus, jew dijabete mellitus preżenti minn qabel tmur għall-agħar.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Disturbi gastro-intestinali:
Mhux komuni (≥ 0.1 % - ≤ 1 %): rimettar, pankrejatite/żjieda fl-amylase fid-demm.
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): nefħa addominali,

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): epatite, żjieda ta' l-enżimi tal-fwied u suffejra meta nelfinavir jiġi wżat flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra.

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): Żjieda tal-creatine phosphokinase fid-demm, mijalġja, mijosite u rabdomijolisi ġeww irrapportati b'PIs, speċjalment f'taħlita ma' analogi ta' nucleoside.

Disturbi vaskulari:
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): żjieda ta' fsada spontanja f'pazjenti bl-emofilja.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:
Rari ħafna (≤ 0.01 %), inkluż rapporti iżolati: Eritema multiforme.

Popolazzjoni pedjatrika:
Reazzjonijiet avversi oħra ġew irrapportati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u huma mniżżla taħt. Minħabba li dan it-tagħrif ġej mis-sistema ta' rappurtar spontanju, l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi mhux magħrufa: ipertrigliċeridimja, anemija, żjieda tal-lactic acid fid-demm, u pnewmonja.

Każijiet ta' osteonekroži ġew irrapportati, speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa b'mod ġenerali, marda ta' l-HIV avvanzata jew esponiment fit-tul għall-terapija anitretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Terapija antiretrovirali kombinata ġiet assoċjata ma' anormalitajiet metaboliċi bħal żjieda tat-trigliċeridi fid-demm, żjieda tal-kolesterol fid-demm, reżistenza għall-insulina, ipergliċemija u iperlaktimja. Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infetti bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-infezzjonijiet opportunistiċi bla sintomi jew li kien hemm. Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza fil-bniedem tad-doża eċċessiva akuta b'VIRACEPT hija limitata. M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' nelfinavir. Jekk indikat, l-eliminazzjoni ta' nelfinavir mhux assorbit għandha ssir b'emeżi jew b'ħasil ta' l-istonku. Faħam tal-kannoll attivat jista' jingħata wkoll biex jgħin fit-tneħħija ta' nelfinavir mhux assorbit. Billi nelfinavir huwa magħqud ħafna mal-protejina, id-dijalisi x'aktarx li ma tneħħihx b'mod sinifikattiv mid-demm.

Dożi eċċessivi ta' nelfinavir jistgħu teoretikament ikunu assoċjati mat-titwil ta' l-intervall tal-QT ta' l-ECG (ara wkoll sezzjoni 5.3). Is-sorveljanza ta' pazjenti li ħadu dożi eċċessivi hija meħtieġa.

5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali li jaħdmu b'mod dirett, Kodiċi ATC: J05A E04.

Mekkaniżmu ta' l-azzjoni: Il-protease ta' l-HIV hija enzima meħtieġa għall-qtugħ protejolitiku tal-prekursuri tal-poliproteini virali (*proteolytic cleavage of the viral polyprotein precursors*) għall-proteini individwali li jinsabu f'HIV infettiva. Il-qtugħ ta' dawn il-poliproteini virali huwa essenzjali għall-maturazzjoni tal-vajrus infettiv. Nelfinavir jingħaqad b'mod reversibbli mal-partijiet attivi tal-

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

protease ta' l-HIV u jevita l-qtugħ tal-molekuli tal-poliproteini, u jirriżulta fil-formazzjoni ta' partiċelli virali immaturi u mhux infettivi.

Attività antivirali *in vitro*: L-attività antivirali *in vitro* ta' nelfinavir kienet murija f'infezzjonijiet ta' l-HIV, kemm akuti u kemm kroniċi, fil-linji taċ-ċelluli limfoblastojdi, limfoċiti periferali tad-demm u monoċiti/makrofaġi. Nelfinavir instab li kien attiv kontra firxa wiesgħa ta' *strains* tal-laboratorju u iżolati kliniċi ta' l-i*strain* ROD ta' l-HIV-1 u l-HIV-2. L-EC_{95} (95 % konċentrazzjoni effettiva) ta' nelfinavir varjat minn 7 sa 111 nM (medja ta' 58 nM). Nelfinavir wera effetti minn addittivi sa sinerġetiċi kontra l-HIV flimkien ma' l-inibituri ta' reverse transcriptase ta' zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), u stavudine (d4T) mingħajr żjieda fiċ-ċitotossiċità.

Reżistenza: Jista' jkun hemm ħelsien virali minn nelfinavir permezz ta' mutazzjonijiet tal-protease virali fil-pożizzjonijiet 30, 88 u 90 ta' l-aċidi amminiċi.

In vitro: Iżolati ta' HIV b'suxxettibbilità mnaqqsa għal nelfinavir kienu magħżula *in vitro*. Iżolati ta' HIV minn pazjenti magħżula ttrattati b'nelfinavir waħdu jew flimkien ma' l-inibituri ta' reverse transcriptase kienu osservati għal tibdil fenotipiku (n=19) u ġenotipiku (n=195, li minnhom 157 setgħu jkunu assessjati) fi provi kliniċi fuq perjodu ta' 2 sa 82 ġimgħa. Bidla waħda jew iżjed bidliet fi protease virali fil-pożizzjonijiet ta' l-aċidu amminiku 30, 35, 36, 46, 71, 77 u 88 kienu osservati f' > 10 % tal-pazjenti b'iżolati li setgħu jkunu assessjati. Minn 19-il pazjent li għalihom analiżi fenotipiċi u ġenotipiċi kienu magħmula f'iżolati kliniċi, 9 pazjenti wrew suxxettibbilità mnaqqsa (minn 5 sa 93 darba) għal nelfinavir *in vitro*. Iżolati mid-9 pazjenti kollha kellhom bidla waħda jew iżjed bidliet fil-ġene ta' protease virali. Il-pożizzjoni 30 ta' l-aċidu amminiku tibdlet fl-aktar parti li fiha seħħ it-tibdil .

Reżistenza inkroċjata (cross resistance) in vitro: Iżolati ta' HIV miksuba minn 5 pazjenti waqt it-terapija b'nelfinavir urew suxxettibbilità mnaqqsa (minn 5 sa 93 darba) għal nelfinavir *in vitro* meta mqabbla ma' iżolati tal-linja bażi li taqbel iżda ma wrewx tnaqqis li jaqbel fis-suxxettibbilità għal indinavir, għal ritonavir, għal saquinavir jew għal amprenavir *in vitro*. Bil-maqlub, wara terapija b'ritonavir, 6 minn 7 iżolati kliniċi b'suxxettibbilità mnaqqsa għal ritonavir (minn 8 sa 113 darba) *in vitro* meta mqabbla ma' iżolati tal-linja bażi li taqbel, urew ukoll suxxettibbilità mnaqqsa għal nelfinavir *in vitro* (minn 5 sa 40 darba). Iżolat ta' HIV miksub minn pazjent li kien qed jirċievi t-terapjija ta' saquinavir wera suxxettibbilità mnaqqsa għal saquinavir (7 darbiet) iżda ma weriex tnaqqis li jaqbel fis-suxxettibbilità għal nelfinavir. Ir-reżistenza inkroċjata bejn nelfinavir u l-inibituri ta' reverse transcriptase mhijiex probabbli minħabba li hemm targits ta' l-enzimi differenti involuti. Iżolati kliniċi (n=5) b'suxxettibbilità mnaqqsa għal zidovudine, għal lamivudine, jew għal nevirapine jibqgħu kompletament suxxettibbli għal nelfinavir *in vitro*.

In vivo: L-inċidenza totali tal-mutazzjoni D30N fil-protease virali ta' iżolati li setgħu jkunu assessjati (n=157) minn pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija ta' nelfinavir jew nelfinavir flimkien ma' zidovudine u lamivudine jew stavudine kienet ta' 54.8 %. L-inċidenza totali ta' mutazzjonijiet oħra assoċjati ma' reżistenza primarja ta' PI kienet ta' 9.6 % għas-sostituzzjoni L90M filwaqt li ma kinux osservati sostituzzjonijiet f'pożizzjonijiet 48, 82 u 84.

Informazzjoni klinika farmakodinamika: It-trattament b'nelfinavir waħdu jew flimkien ma' mediċini antitretrovirali oħra kien muri li jnaqqas it-tagħbija virali u jżid l-għadd taċ-ċelluli CD4 f'pazjenti seropożittivi għal HIV-1. Tnaqqis f'RNA ta' HIV osservati bil-monoterapija ta' nelfinavir kienu inqas intensi u damu inqas. L-effetti ta' nelfinavir (waħdu jew flimkien ma' mediċini antitretrovirali oħra) fuq il-markaturi bijoloġiċi ta' l-attività tal-marda, l-għadd taċ-ċelluli CD4 u l-RNA virali, kienu evalwati f'diversi studji li kienu jinvolvu pazjenti infettati bl-HIV-1.

L-effikaċja tal-kors BID kien evalwat kontra l-kors TID b'pilloli VIRACEPT 250 mg primarjament f'pazjenti ġodda għal PIs. Studju fejn l-investigatur u s-suġġett kienu jafu xi trattament kien qed jingħata, magħżul bl-addoċċ, ipparaguna s-sopressjoni ta' RNA ta' HIV ta' 1250 mg ta' nelfinavir BID kontra 750 mg ta' nelfinavir TID f'pazjenti mhux affettwati minn PIs li kienu qed jirċievu wkoll stavudine (30-40 mg BID) u lamivudine (150 mg BID).

Prodott mediċinali li mgħadux awtorizzat

Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta'-HIV taħt LOQ (analiżi sensittiva u ultrasensittiva) f'Ġimgħa 48				
Analiżi	**Analiżi**	**Viracept BID (%)**	**Viracept TID (%)**	**95 % CI**
Sensittiva	Informazzjoni osservata	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensittiva	Informazzjoni osservata	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= L-aħħar osservazzjoni carried forward
ITT =Intenzjoni li jrid isir it-trattament
NC = F: dawl li ma komplewx = falliment

Il-kors BID ipproduċa livelli massimi tal-plażma ta' nelfinavir statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-kors TID. Differenzi żgħar u mhux statistikament sinifikanti kienu osservati f'parametri farmakokinetiċi oħra u ma kien hemm l-ebda tendenza li tiffavorixxi kors wieħed fuq l-ieħor. Għalkemm studju 542 ma wera l-ebda differenzi statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ korsijiet fl-effikaċja l-aktar f'popolazzjoni mhux affettwata mill-antiretrovirali, l-importanza ta' dawn ir-riżultati f'pazjenti b'esperjenza antiretrovirali mhijiex magħrufa.

Fi studju ta' 297 f'pazjenti seropożittivi għall-HIV-1 li kienu qed jirċievu zidovudine u lamivudine flimkien ma' nelfinavir (2 dożi differenti) jew zidovudine u lamivudine waħidhom, il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kienet ta' 288 ċelluli/mm^3, u l-medja tal-linja bażi tal-plażma ta' l-RNA ta' l-HIV kienet ta' 5.21 log^{10} kopji/ml. (160,394 kopji/ml). It-tnaqqis medjan fil-plażma ta' l-RNA ta' l-HIV bl-użu ta' analiżi tat-tip PCR (< 400 kopji/ml) fl-24 ġimgħa kien ta' 2.33 log^{10} f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-terapija mħallta ma' 750 mg ta' nelfinavir TID, meta mqabbel ma' 1.34 log^{10} f'pazjenti li kienu qed jirċievu zidovudine u lamivudine waħdu. Fl-24 ġimgħa, il-perċentaġġ ta' pazjenti li l-livelli tal-plażma ta' l-RNA ta' l-HIV tagħhom kienu naqsu għal taħt il-limitu li jista' jkun osservat (< 400 kopji/ml) kien ta' 81 % u 34 % għall-gruppi ttrattati b'750 mg ta' nelfinavir TID flimkien ma' zidovudine u lamivudine, jew ma' zidovudine u lamivudine waħidhom, rispettivament. L-għadd medju taċ-ċelluli CD4 fl-24 ġimgħa kien miżjud b'150 u b'95 ċelluli /mm^3 għall-gruppi ttrattati b'750 mg ta' nelfinavir TID flimkien ma' zidovudine u lamivudine, jew ma' zidovudine u lamivudine waħidhom, rispettivament. Fit-48 ġimgħa, madwar 75 % tal-pazjenti ttrattati b'750 mg ta' nelfinavir TID flimkien ma' zidovudine u lamivudine, baqgħu taħt il-limitu li jista' jkun osservat f'testijiet (< 400 kopji/ml); iż-żieda medja fl-għadd taċ-ċelluli CD4 kienet ta' 198 ċelluli/mm^3 wara 48 ġimgħa f'dan il-grupp.

L-ebda differenzi importanti fis-sigurtà jew fit-tollerabiltà ma kienu osservati bejn il-gruppi bid-dożaġġ BID u TID, bl-istess proporzjon ta' pazjenti f'kull parti tat-trattament li sofrew okkorrenzi avversi ta' kwalunkwe intensità, irrispettivament mill-konnessjoni tal-medikazzjoni tal-prova.

Livelli fil-plażma ta' ċertu tipi ta' inibituri ta' HIV-1 protease, li huma mmetabolizzati primarjament minn CYP3A4, jistgħu jiżdiedu bl-għoti flimkien ta' doża baxxa ta' ritonavir, li huwa inibitur ta' dan il-metaboliżmu. Paradigma ta' kura għal bosta inibituri ta' protease, li huma soġġetti għal din l-interazzjoni, jinħtieġu l-għoti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ('biex isaħħaħ') sabiex iżid il-livelli fil-plażma u jtejjeb l-effikaċja antivirali. Livelli fil-plażma ta' nelfinavir, li jiġi mmetabolizzat primarjament minn CYP2C19 u parzjalment biss minn CYP3A4, mhumiex miżjuda ħafna bl-għoti flimkien ma' ritonavir, u għalhekk nelfinavir m'għandux bżonn għoti flimkien ta' doża baxxa ta' ritonavir. Żewġ studji kkumparaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' nelfinavir (mhux imsaħħaħ) ma' inibituri ta' protease msaħħa b'ritonavir, kull wieħed f'taħlita ma' sustanzi antiretrovirali oħra.

Studju M98-863 huwa prova randomised, double blind b'653 pazjent ġodda għal terapija antiretrovirali li nvestiga lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID n=326) mqabbel ma' nelfinavir (750 mg TID n=327), kull wieħed f'taħlita ma' lamivudine (150 mg darbtejn kuljum) u stavudine (40 mg darbtejn kuljum). Medjan tal-RNA ta' HIV-1 RNA fil-linja bażi kien ta' 4.98 log^{10} kopji/ml u 5.01

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

log^{10} kopji/ml fil-gruppi ta' kura b'nelfinavir u lopinavir/ritonavir rispettivament. Medjan ta' l-għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 232 ċellula/mm^3 fiż-żewġ gruppi. Fit-48 ġimgħa, 63 % tal-pazjenti b'nelfinavir u 75 % tal-pazjenti b'lopinavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 < 400 kopja/ml, filwaqt li 52 % tal-pazjenti b'nelfinavir u 67 % tal-pazjenti b'lopinavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 <50 kopja/ml (ħsieb biex tikkura, assenti = falliment). Iż-żjieda medja mill-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4+ fit-48 ġimgħa kienet ta' 195 ċellula/mm^3 u 207 ċellula/mm^3 fil-gruppi b'nelfinavir u b'lopinavir/ritonavir rispettivament. Matul it-48 ġimgħa ta' terapija, proporzjoni statistikament sinifikanti għola ta' pazjenti fil-grupp b'lopinavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/ml meta mqabbel mal-grupp b'nelfinavir.

Studju APV30002 huwa prova randomised, open-label b'649 pazjent ġodda għal terapja antiretrovirali b'marda ta' l-HIV avvanzata, li nvestiga fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg QD n=322) mqabbel ma' nelfinavir (1250 mg BID n=327), kull wieħed f'taħlita ma' lamivudine (150 mg darbtejn kuljum) u abacavir (300 mg darbtejn kuljum). Medjan tal-RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi kien ta' 4.8 log^{10} kopja/ml fiż-żewġ gruppi ta' kura. Medjan ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 177 u 166 $x10^6$ cellula/l għall-gruppi b'nelfinavir u b'fosamprenavir/ritonavir rispettivament. Fit-48 ġimgħa, nuqqas ta' inferjorità intweriet b'68 % tal-pazjenti fil-grupp ikkurat b'nelfinavir u 69 % tal-pazjenti kkurati b'fosamprenavir/ritonavir li kellhom RNA ta' HIV-1 fil-plażma ta' < 400 kopja/ml filwaqt li 53 % tal-pazjenti b'nelfinavir u 55 % tal-pazjenti b'fosamprenavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 ta' <50 kopja/ml (ħsieb biex tikkura, rkadar/twaqqif = falliment). Iż-żjieda medja mill-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ matul lt-48 ġimgħa kien ta' 207 cellula/mm u 203 ċellula/mm^3 fil-gruppi b'nelfinavir u b'fosamprenavir/ritonavir rispettivament. Il-falliment viroloġiku kien akbar fil-grupp b'nelfinavir (17 %) milli fil-grupp b'fosamprenavir/ritonavir (7 %). Reżistenza għal NRTI li dehret mal-kura kienet sinifikatament inqas b'fosamprenavir/ritonavir meta mqabbel ma' nelfinavir (13 % kontra 57 %; p<0.001).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' nelfinavir kienu evalwati f'voluntiera f'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV. L-ebda differenzi sostanzjali ma kienu osservati bejn voluntiera f'saħħithom u pazjenti infettati bl-HIV.

Assorbiment: Wara doża waħda jew dożi multipli ta' 500 jew 750 mg (minn tnejn sa tliet pilloli tal-250 mg) ma' l-ikel, livelli massimi tal-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' nelfinavir intlaħqu tipikament f'2 sa 4 sigħat.

Wara dożi multipli b'750 mg kull 8 sigħat għal 28 jum (fi stat stabbli), konċentrazzjonijiet massimi tal-plażma (C_{max}) kellhom medja ta' 3-4 µg/ml u konċentrazzjonijiet fil-plażma qabel id-doża li jkun imiss (il-punt ta' l-aktar konċentrazzjoni baxxa) kienu ta' 1-3 µg/ml. Żjieda akbar miż-żjieda tal-proporzjon tad-doża fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfinavir kienu osservati wara dożi waħidhom; madankollu, dan ma kienx osservat wara dożaġġ multiplu.

Studju farmakokinetiku f'pazjenti pożittivi għal HIV ipparaguna dożi multipli ta' 1250 mg mogħtija darbtejn kuljum (BID) ma' dożi multipli ta' 750 mg mogħtija tliet kuljum (TID) għal 28 jum. Pazjenti li kienu qed jirċievu VIRACEPT BID (n=10) laħqu s-C_{max} ta' nelfinavir ta' 4.0 ± 0.8 µg/ml u konċentrazzjonijiet baxxi ta' filgħodu u ta' filgħaxija ta' 2.2 ±1.3 µg/ml u ta' 0.7 ± 0.4 µg/ml, rispettivament. Pazjenti li kienu qed jirċievu VIRACEPT TID (n=11) laħqu s-C_{max} ta' nelfinavir ta' 3.0 ± 1.6 µg/ml u konċentrazzjonijiet baxxi ta' filgħodu u ta' filgħaxija ta' 1.4 ± 0.6 µg/ml u ta' 1.0 ± 0.5 µg/ml, rispettivament. Id-differenza bejn il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' filgħodu u ta' wara nofsinhar jew ta' filgħaxija għall-korsijiet BID u TID kienet osservata wkoll f'voluntiera f'saħħithom li ngħataw id-dożaġġ f'intervalli preċiżi ta' 8 jew 12-il siegħa.

Il-farmakokinetika ta' nelfinavir huma simili waqt l-għoti BID u l-għoti TID. Fil-pazjenti, l-AUC_{0-24} tan-nelfinavir bl-għoti BID ta' 1250 mg kien ta' 52.8 ± 15.7 µg·h/ml (n=10) u bl-għoti ta' 750 mg TID kien ta' 43.6 ± 17.8 µg·h/ml (n=11). Espożizzjonijiet ta' l-aktar konċentrazzjoni baxxa tal-mediċina jibqgħu mill-anqas 20 darba akbar mill-IC_{95} medju f'kull parti ta' l-intervall tad-dożaġġ għaż-żewġ

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

korsijiet. Ir-rilevanza klinika li tagħmel konnessjoni bejn il-miżuri *in vitro* u l-potenza tal-mediċina u r-riżultat kliniku ma kinetx stabbilita.
Żjieda akbar milli proporzjonali għad-doża fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfinavir kienet osservata wara dożi singoli; iżda din ma kienetx osservata wara dożi multipli.

Il-biodisponibilità assoluta ta' VIRACEPT ma ġietx determinata.

L-effett ta' l-Ikel fuq l-Assorbiment Orali
Meta mqabbel ma' stat sajjem, l-ikel iżid l-esponiment għal nelfinavir u jnaqqas il-varjabilità farmakokinetika ta' nelfinavir. Fi studju, voluntiera b'saħħithom irċevew doża waħda ta' 1250 mg VIRACEPT (5 pilloli ta' 250 mg) f'kundizzjonijiet sajma jew wara l-ikel (tliet ikliet b'kontenut ta' kaloriji u ta' xaħam differenti). Fi studju ieħor, voluntiera b'saħħithom irċevew doża waħda ta' 1250 mg VIRACEPT (5 pilloli ta' 250 mg) f'kundizzjonijiet sajma jew wara l-ikel (żewġ ikliet b'kontenut ta' kaloriji u ta' xaħam differenti). Ir-riżultati miż-żewġ studji huma miġbura isfel.

Żjieda fl-AUC, C_{max} u T_{max} ta' Nelfinavir Wara l-Ikel Relattiv għal Stat sajjem Wara 1250 mg VIRACEPT (5 pillola ta' 250 mg)

Numru ta' Kcal	% Xaħam	Numru ta' individwi	Drabi ta' żjieda fl-AUC	Drabi ta' Żjieda f'C_{max}	Żjieda f'T_{max} (hr)
125	20	n=21	2.2	2.0	1.00
500	20	n=22	3.1	2.3	2.00
1000	50	n=23	5.2	3.3	2.00

Żjieda fl-AUC, C_{max} u T_{max} ta' Nelfinavir Wara Ikel bi Fdit Xaħam (20 %) kontra Ħafna xaħam (50 %) Relattiv għal Stat Sajjem Wara 1250 mg VIRACEPT (5 pilloli ta' 250 mg)

Numru ta' Kcal	% Xaħam	Numru ta' individwi	Drabi ta' żjieda fl-AUC	Drabi ta' Żjieda f'C_{max}	Żjieda f'T_{max} (hr)
500	20	n=22	3.1	2.5	1.8
500	50	n=22	5.1	3.8	2.1

L-esponiment għal nelfinavir jiżdied bekk kif jiżdied il-kontenut ta' kaloriji jew xaħam fl-ikel li jittieħed ma' VIRACEPT.
Distribuzzjoni: Nelfinavir fis-serum huwa marbut b'mod estensiv mal-proteini (≥ 98 %). Il-volum ta' distribuzzjoni stmat fil-bhejjem u l-bnedmin huwa ta' 2-7 l/kg li huwa aktar mill-ilma totali tal-ġisem u jissuġġerixxi penetrazzjoni estensiva ta' nelfinavir fit-tessuti.

Metaboliżmu: Studji *in vitro* wrew li bosta isoformi taċ-ċitokromju P-450 inkluż CYP3A, CYP2C19/C9 u CYP2D6 huma responsabbli għall-metaboliżmu ta' nelfinavir. Fil-plażma instabu metabolit ossidattiv maġġuri wieħed u bosta minuri. Il-metabolit ossidattiv maġġuri, M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir), għandu attività antivirali *in vitro* daqs il-mediċina oriġinali u l-formazzjoni tiegħu hija katalizzata miċ-ċitokromju polimorfiku CYP2C19. Aktar degradazzjoni ta' M8 tidher li hija kkatalizzata minn CYP3A4. F'soġġetti b'attività normali ta' CYP2C19, livelli fil-plażma ta' dan il-metabolit huma madwar 25 % tal-konċentrazzjoni totali fil-plażma relatata ma' nelfinavir. Huwa mistenni li l-livelli ta' nelfinavir fil-plażma jogħlew filwaqt li l-livelli ta' *tert-butyl* hydroxy nelfinavir ikunu negliġibli jew ma jitkejlux, f'metabolizzaturi baxxi ta' CYP2C19 jew f'pazjenti li qed jirċievu inibituri qawwija ta' CYP2C19 fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni: Stimi ta' l-eliminazzjoni mill-ħalq wara dożi waħidhom (24-33 l/h) u dożi multipli (26-61 l/h) jindikaw li nelfinavir juri bijo-disponibilità tal-fwied medja sa għolja. Iż-żmien biex l-ammont terminali fil-plażma jonqos bin-nofs kienet tipikament minn 3.5 sa 5 siegħat. Il-maġġoranza (87 %) ta' doża ta' 750 mg mill-ħalq li kien fiha l-^{14}C-nelfinavir kienet irkuprata fl-ippurgar; ir-radjuattività totali tal-ippurgar kienet tikkonsisti f'nelfinavir (22 %) u f'metaboliti numeruż li jossidaw (78 %). 1-2 % biss tad-doża kienet irkuprata fl-awrina, li minnha nelfinavir mhux mibdul kien il-komponent ewlieni.

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tfal:
Fi tfal ta' bejn is-sentejn u t-13-il sena, l-eliminazzjoni ta' nelfinavir mogħti mill-ħalq hija ta' madwar darbtejn u 3 darbiet ogħla milli fl-adulti, b'varjabilità kbira bejn l-individwi. L-għoti ta' trab ta' VIRACEPT li jittieħed mill-ħalq jew ta' pilloli f'doża ta' madwar 25-30 mg/kg TID ma' l-ikel jikseb konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma li huma simili għal dawk li ntlaħqu f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu 750 mg TID.

Il-farmakokinetika ta' nelfinavir kienet investigata f'5 studji f'pazjenti pedjatriċi b'età mit-twelid sa 13-il sena. Il-pazjenti rċevew VIRACEPT tliet darbiet kuljum jew darbtejn kuljum ma' l-ikel jew ma' ikliet. Il-korsijiet ta' dożaġġ u l-valuri ta' l-AUC$_{24}$ huma miġbura taħt.

Sommarju ta' l-AUC24 fi Stat Fiss ta' nelfinavir fi Studji Pedjatriċi

No. Tal-Protokol	**Kors ta' Dożaġġ[1]**	**N[2]**	**Età**	**Ikel meħud ma' Viracept**	**AUC24 (mg.hr/L) Medja aritmetika ± SD**
AG1343-524	**20 (19-28) mg/kg TID**	**14**	**2-13-il sena**	Trab ma' ħalib, trab tal-ħalib, pudina, jew ilma, bħala parti minn ikla ħafifa jew pillola meħuda ma' ikla ħafifa	**56.1 ± 29.8**
PACTG-725	**55 (48-60) mg/kg BID**	**6**	**3-11-il sena**	Ma' l-ikel	**101.8 ± 56.1**
PENTA 7	**40 (34-43) mg/kg TID**	**4**	**2-9 xhur**	Mal-ħalib	**33.8 ± 8.9**
PENTA 7	**75 (55-83) mg/kg BID**	**12**	**2-9 xhur**	Mal-ħalib	**37.2 ± 19.2**
PACTG-353	**40 (14-56) mg/kg BID**	**10**	**6 ġimgħat** **Ġimgħa**	Trab ma' ilma, ħalib, trab tal-ħalib, trab tas-sojja, ħalib tas-sojja, jew supplimenti tad-dieta	**44.1 ± 27.4** **45.8 ± 32.1**

[1] Doża speċifikata mill-protokoll (firxa attwali tad-doża)
[2] N: numru ta' individwi b'riżultati farmakokinetiċi il jistgħu jiġu evalwati
Valuri ta' C$_{trough}$ mhux ippreżentati fit-tabella peress li mhux disponibbli mill-istudji kollha

Tagħrif farmakokinetiku huwa disponibbli ukoll minn 86 pazjent (b'età minn sentejn sa 12-il sena) li rċevew VIRACEPT 25-35 mg/kg TID fil-Istudju AG1343-556. It-tagħrif farmakokinetiku minn l-istudju AG1343-556 kien aktar varjabbli mit-tagħrif minn studji oħra li saru fil-popolazzjoni pedjatrika; l-intervall ta' kunfidenza ta' 95 % għall-AUC$_{24}$ kien ta' 9 sa 121 mg.hr/L.

Globalment, l-użu ta' VIRACEPT fil-popolazzjoni pedjatrika huwa assoċjat ma' esponiment għall-mediċina varjabbli ħafna. Ir-raġuni għal din il-varjabilità għolja mhux magħrufa iżda tista' tkun minħabba teħid ta' ikel inkonsistenti fil-pazjenti pedjatriċi.

Anzjani:
M'hemmx informazzjoni disponibbli fuq l-anzjani.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Indeboliment tal-fwied:
Il-farmakokinetika ta' ħafna dożi ta' nelfinavir ma ġietx studjata f'pazjenti pożittivi għal HIV b'insuffiċjenza tal-fwied.
Il-farmakokinetiċi ta'nelfinavir wara doża waħda ta' 750 mg kienu studjati f'pazjenti b'mard tal-fwied u f'voluntiera f'saħħithom. Żjieda ta' 49 %-69 % kienet osservata fl-AUC ta' nelfinavir fi gruppi b'mard tal-fwied (Child-Turcotte Klassijiet A sa C) meta pparagunati mal-grupp b'saħħtu. Rakkommandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża għal nelfinavir ma jistgħux ikunu bbażati fuq ir-riżultati ta' dan l-istudju.
Studju ieħor evalwa l-farmakokinetika fi stat fiss ta' nelfinavir (1250 mg darbtejn kuljum għal ġimagħtejn) f'individwi adulti seronegattivi għal HIV b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A; n=6) jew moderat (Child-Pugh B; n=6). Imqabbel ma' individwi ta' kontroll b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC u C_{max} ta' nelfinavir ma kienux differenti b'mod sinifikanti f'individwi b'indeboliment ħafif iżda żdiedu b'62 % u 22 %, rispettivament, f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

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

Waqt studji *in vitro,* kanali tal-potassju kardijaċi umani kklonati (hERG) kienu inibiti b'20 % f'konċentrazzjonijiet għolja ta' nelfinavir u ta' l-M8 li huwa l-metabolit attiv li huma madwar erba' sa ħames darbiet u sebgħin darba, rispettivament, 'il fuq mill-medja tal-livelli liberi terapewtiċi fil-bniedem. B'kuntrast ma' dan, l-ebda effetti li jissuġġerixxu t-titwil ta' l-intervall tal-QT ta' l-ECG ma kienu osservati f'dożi simili fil-klieb jew f'tessut iżolat kardijaku. Ir-rilevanza klinika ta' din l-informazzjoni *in vitro* mhijiex magħrufa. Madankollu, ibbażat fuq informazzjoni minn prodotti li huma magħrufa li jtawwlu l-intervall tal-QT, imblokk ta' l-hERG ta' > 20 % jista' jkun klinikament rilevanti. Għalhekk, il-potenzjal tat-titwil tal-QT għandu jkun ikkunsidrat f'każi ta' doża eċċessiva (ara sezzjoni 4.9).

Tossiċità akuta u kronika: Studji dwar it-tossiċità akuta u kronika fil-ħalq saru fil-ġrieden (500 mg/kg/kuljum), fil-firien (sa 1,000 mg/kg/kuljum) u fix-xadini (sa 800 mg/kg/kuljum). Kien hemm żjieda fil-piżijiet tal-fwied u ipertrofija taċ-ċelluli tat-tirojde follikulari konnessa mad-doża fil-firien. Tnaqqis fil-piż u kondizzjoni ġenerali fiżika li tmur għall-agħar kienu osservati fix-xadini flimkien ma' evidenza ta' tossiċità gastro-intestinali.

Mutaġeniċità: Studji *in vitro* u *in vivo* bil-mingħajr l-attivazzjoni metabolika wrew li nelfinavir m'għandu l-ebda attività mutaġenika jew genotossika.

Karċinoġeneċità: Saru studji dwar il-karċenoġeniċità mill-ħalq li damu sentejn fil-firien u ġrieden. Fil-ġrieden l-għoti mill-ħalq sa 1000 mg/kg/kuljum ma wassal għal l-ebda evidenza ta' effett onkoġeniku. Fil-firien l-għoti ta' 1000 mg/kg/kuljum irriżulta fi żjieda f'inċidenzi ta' adenoma taċ-ċelluli tat-tirojde follikulari u karċinoma, meta mqabbla ma dawk tal-kontrolli. Espożizzjonijiet sistematiċi kienu minn 3 sa 4 darbiet iktar minn dawk ta' nies li ngħataw dożi terapewtiċi. L-għoti ta' 1000 mg/kg/kuljum irriżulta f'żjieda fl-inċidenza ta' adenoma taċ-ċelluli follikulari fit-tirojde. It-trattament kroniku b'nelfinavir tal-firien kien muri li jipproduċi effetti konsistenti ma' l-induzzjoni ta' enzimi, li ppredispona l-firien, imma mhux il-bnedmin, għan-neoplażmi tat-tirojde. Il-piż ta' l-evidenza jindika li n-nelfinavir aktarx li ma jkunx karċinoġeniku fil-bniedem.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

It-trab orali fih:
- microcrystalline cellulose
- maltodextrin
- dibasic potassium phosphate
- crospovidone
- hydroxypropyl methylcellulose
- aspartame (E951)

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- sucrose palmitate
- benna naturali u artifiċjali.

6.2 Inkompatabilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' sustanzi aċidużi minħabba t-togħma (ara sezzjoni 4.2).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

VIRACEPT 50 mg/g trab orali huwa pprovdut fi fliexken tal-plastik HDPE li għandhom tapp tal-polypropylene reżistenti għat-tfal li fih inforra tal-polyethylene. Kull flixkun fih 144 gramma ta' trab orali u huwa pprovdut ma' kuċċarina tal-polypropylene ta' gramma (bajda u ta' 5 grammi (kaħla).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema d għal immaniġġar ieħor

Hemm żewġ kuċċarini pprovduti fil-kaxxa, kuċċarina bajda ta' gramma waħda u kuċċarina blu ta' 5 grammi.

1. Kejjel kuċċarina minsuħa ta' trab billi tuża l-manku tal-kuċċarina biex tneħħi t-trab żejjed.
2. ħallat it-trab ma' ilma, ħalib, trab tal-ħalib, ħalib tas-sojja, supplimenti tad-dieta jew pudina
3. tħallatx it-trab ma' ikel jew meraq aċiduż
4. huwa rrakkomandat li trab imħallat kif deskritt taħt 2 għandu jintuża fi żmien 6 sigħat

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/97/054/001

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Jannar 1998
Data ta' l-aħħar tiġdid: 23 ta' Jannar 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 250 mg pilloli miksija b'rita.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha nelfinavir mesilate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' nelfinavir.

Sustanzi mhux attivi:
Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli blu, oblung, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, miksija b'rita.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-VIRACEPT huwa indikat fit-terapija mħallta antiretrovirali għat-trattament ta' adulti, adoloxxenti u tfal li għandhom aktar minn 3 snin, infettati bil-vajrus uman ta' l-immunodefiċjenza (HIV-1).

F'pazjenti b'esperjenza ta' l-inibitur tal-protease (PI), l-għażla tan-nelfinavir għandha tkun ibbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali u fuq l-istorja tat-trattament tal-pazjent.
Ara s-Sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Terapija b'VIRACEPT għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni b'HIV.

VIRACEPT huwa mogħti mill-ħalq u għandu dejjem jittieħed ma' l-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti li għandhom aktar minn 13-il sena: Id-doża rrakkomandata tal-pilloli miksija b'rita ta' VIRACEPT 250 mg hija ta' **1250 mg (ħames pilloli) mogħtija darbtejn kuljum** (BID) **jew 750 mg (tliet pilloli) mogħtija tliet darbiet kuljum** (TID) mill-ħalq.

L-effikaċja tal-kors BID (darbtejn kuljum) kienet evalwata kontra l-kors TID (tliet darbiet kuljum), primarjament f'pazjenti li ma ħadux PIs (ara Sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'età minn 3 snin sa 13-il sena: għat-tfal, id-doża rrakkomandata tal-bidu hija ta' **50-55 mg/kg BID** jew jekk qed tuża l-**kors TID, 25 – 35 mg/kg ta' piż tal-ġisem** kull doża.

Id-doża rrakkomandata tal-pilloli miksija b'rita ta' VIRACEPT biex jingħataw **BID lil tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena** huwa kif ġej:

Doża li għandha tingħata darbtejn kuljum lil tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena	
Piż tal-ġisem tal-pazjent **bħala kg**	**Numru ta' pilloli miksija b'rita ta' VIRACEPT 250 mg għal kull doża***
18 sa 22 kg	4
'l fuq minn 22 kg	5

Id-doża rrakkomandata tal-pilloli miksija b'rita ta'VIRACEPT biex jingħataw **TID lil tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena** hija murija fit-tabella taħt. **Tfal b'piż bejn 10.5–12 kg, 12–14 kg u 18–22 kg se**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

jirċievu numru differenti ta' pilloli ma' kull ikla. It-tabella tipprovdi skeda li tassigura li d-doża xierqa totali ta' kuljum ta' Viracept tittieħed kuljum ibbażat fuq il-piż tat-tifel/tifla.

It-tabib li jippreskrivi għandu jagħti parir lill-persuna li tieħu ħsieb lill-pazjent biex tissorvelja b'attenjoni żidiet fil-piż tat-tifel/tifla biex ikun żgurat li titieħed id-doża xierqa totali ta' kuljum. It-tabib li jippreskrivi għandu wkoll jagħti parir lill-persuna li tieħu ħsieb lill-pazjent dwar l-importanza li jiġu segwiti l-istruzzjonijiet tad-dożaġġ u li n-numru xieraq ta' pilloli għandhom jittieħdu f'kull doża ma' ikla.

Doża li għandha tingħata tliet darbiet kuljum lil tfal b'eta minn 3 snin sa 13-il sena				
Piż tal-ġisem tal-pażjent bħala kg	**Numru ta' pilloli rrakkomandat ma' kull ikla**			**Numru totali ta' pilloli kuljum**
	Numru ta' pilloli waqt il-kolazzjon	**Numru ta' pilloli waqt l-ikla ta' nofsinhar**	**Numru ta' pilloli waqt l-ikla ta' filgħaxija**	
7.5 sa 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 sa 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 sa 12-il kg*	**2**	**1**	**1**	**4**
12 sa 14-il kg*	**2**	**1**	**2**	**5**
14 sa 16-il kg	2	2	2	6
16 sa 18-il kg	2	2	2	6
18 sa 22 kg*	**3**	**2**	**2**	**7**
'l fuq minn 22 kg	3	3	3	9

* Tfal b'dawn il-piżijiet se jingħataw numru disparu ta' pilloli matul il-ġurnata. Ir-rispons viroloġiku u immunoloġiku għandu jiġi mmonitorjat biex jiġi assigurat li dawn it-tfal jiksbu rispons għat-terapija.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli, pilloli VIRACEPT jistgħu jinħallu f'nofs tazza ilma billi tħawwad sewwa b'kuċċarina. Ladarba jinħallu, il-likwidu blu imdardar għandu jitħallat sewwa u jittieħed minnufih. It-tazza għandha titlaħlaħ b'nofs tazza ilma u dan għandu jittieħed biex jiġi assigurat li ttieħdet id-doża kollha.

Ikel jew meraq aċiduži (eż. meraq tal-larinġ, meraq tat-tuffieħ jew zalza tat-tuffieħ) mhux irrakkomandati li jintużaw flimkien ma' VIRACEPT, għax it-taħlita tista' tirriżulta f'togħma morra. Is-suspensjoni VIRACEPT għandha tittieħed ma' ikla.

It-tabib li jippreskrivi għandu jiżgura li l-persuna li tieħu ħsieb lill-pazjent tifhem l-importanza ta' sorveljanza u li jiġi segwit il-metodu xieraq biex jiġu ppreparati u mogħtija l-pilloli VIRACEPT lil tfal f'kull grupp ta' piż.

Mard tal-kliewi u tal-fwied: M'hemm l-ebda informazzjoni speċifika għal pazjenti pożittivi għal HIV b'indeboliment tal-kliewi u għalhekk rakkommandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ ma jistgħux jingħataw (ara sezzjoni 4.4). Nelfinavir huwa prinċipalment metabolizzat u eliminat mill-fwied. M'hemmx informazzjoni biżżejjed fuq pazjenti b'mard tal-kliewi u għalhekk rakkommandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ ma jistgħux jingħataw (ara sezzjoni 5.2). Attenzjoni trid tingħata meta VIRACEPT jingħata lill-pazjenti b'mard tal-kliewi jew tal-fwied.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom indiċi terapewtiku żgħir u li huma sottostrati ta' CYP3A4 [eż. terfenadine, astemizole, cisapride, amiodarone, quinidine, pimozide, triazolam, midazolam li jingħata mill-ħalq (għal attenzjoni dwar midazolam mogħti b'mod parenterali,

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ara sezzjoni 4.5), derivattivi ta' ergot, lovastatin u simvastatin, alfuzosin, u sildenafil meta jintuża għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja (għall-użu ta' sildenafil u ta' inibituri oħra ta' PDE-5 f'pazjenti b'disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.5)].

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (e.ż., rifampicin, phenobarbital u carbamazepine) inaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfinavir.
Għoti flimkien ma' rifampicin, huwa kontra-indikat minħabba tnaqqis fl-espożizzjoni għal nelfinavir.
It-tobba m'għandhomx jużaw indutturi qawwija ta' CYP3A4 flimkien ma' Viracept u għandhom jikkunsidraw li jużaw alternattivi meta pazjent ikun qed jieħu VIRACEPT (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort *[Hypericum perforatum]* m'għandhomx jintużaw meta nelfinavir ikun qed jittieħed minħabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet tal-plażma mnaqqsa u effetti kliniċi mnaqqsa ta'nelfinavir (ara sezzjoni 4.5).

VIRACEPT m'għandux jingħata flimkien ma' omeprazole minħabba tnaqqis fl-espożizzjoni għal nelfinavir u l-metabolit attiv tiegħu M8 (Tert-butyl hydroxy nelfinavir). Dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku u l- possibbiltà ta' reżistenza għal VIRACEPT (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti għandhom jiġu mfhema li VIRACEPT mhux kura għall-infezzjoni b'HIV, li jistgħu jibqgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta' l-HIV, u li VIRACEPT ma ntweriex li jnaqqas ir-riskju li tixtered il-marda ta' l-HIV permezz ta' kuntatt sesswali jew kontaminazzjoni tad-demm.

<u>*Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni:*</u> F'pazjenti nfetti b'HIV b'deficjenza immuni severa fil-ħin li tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' ssehh reazzjoni inflammatorja għall-patoġeni mingħajr sintomi jew patoġeni residwali, opportunistiċi li tista' tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn cytomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew lokalizzati b'mycobacterium, u pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis carinii*. Kull sintomu inflammatorju għandu jiġi vvalutat u għandha tinbeda kura skond il-bżonn.

Mard awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves, polimijosite, u s-sindrome Guillain-Barré) kienu rrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' rikostituzzjoni immuni, madankollu, iż-żmien sal-bidu huwa aktar varjabbli, u jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

<u>*Mard tal-fwied:*</u> Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nelfinavir ma kinetx stabbilita f'pazjenti b'mard prinċipali sinifikattiv tal-fwied. Pazjenti b'epatite kronika B jew C u ttrattati b'terapija mħallta antiretrovirali huma f'riskju ikbar ta' effetti mhux mixtieqa serji u potenzjalment fatali tal-fwied. F'każ tat-terapija antivirali mogħtija flimkien għall-epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.
Pazjenti b'marda tal-fwied li kienet teżisti minn qabel li tinkludi epatite attiva kronika għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija mħallta antiretrovirali u għandhom ikunu osservati skond il-prattika normali. Jekk hemm evidenza ta' mard tal-fwied li qed jimur għall-agħar f'dawn il-pazjenti, l-interruzjoni jew it-twaqqif tat-trattament irid ikun ikkunsidrat. L-użu ta' nelfinavir f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied ma ġiex studjat. Fin-nuqqas ta' dawn l-istudji, għandha tittieħed attenzjoni, peress li jista' jkun hemm żjieda fil-livelli ta' nelfinavir u/jew żjieda fl-enżimi tal-fwied.
Pazjenti b'indeboliment tal-fwied m'għandhomx jingħataw colchicine flimkien ma' VIRACEPT.

<u>*Osteonekroży:*</u> Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosterojdi, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem għola), każijiet ta' osteonekroży ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'marda ta' l-HIV avvanzata u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

biex iffitxu parir mediku jekk ikollhom esperjenza ta' weġġħat u uġigħ fil-ġogi, għebusija fil-ġogi jew dffikultà fil-moviment.

Indeboliment tal-kliewi: Peress li nelfinavir huwa mwaħħal ħafna mal-proteini fil-plażma, mhux probabbli li jiġi mneħħi b'mod sinifikanti b'emodijalisi jew b'dijalisi tal-peritonew. Għalhekk, mhux meħtieġa prekawzjonijiet speċjali jew aġġustamenti fid-doża f'dawn il-pazjenti.
Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi m'għandhomx jingħataw colchicine flimkien ma' VIRACEPT.

Dijabete mellitus u ipergliċemija: Dijabete mellitus fil-bidu, ipergliċemija jew taħrix ta' dijabete mellitus eżistenti kien irrappurtat f'pazjenti li qed jirċievu l-PIs. F'xi ftit minn dawn il-pazjenti, l-ipergliċemija kienet serja u f'xi ftit każijiet kienet ukoll assoċjata ma' ketoaċidosi. Ħafna pazjenti kellhom kondizzjonijiet mediċi mħawwdin, li xi ftit minnhom kienu jeħtieġu terapija b'mediċini li kienu assoċjati ma' l-iżvilupp tad-dijabete mellitus jew ta' l-ipergliċemija.

Pazjenti bl-emofilja: Kien hemm rapporti ta' żjieda fit-telf tad-demm, li jinkludu ematomi u emartrosi spontanji tal-ġilda, f'pazjenti emofiliċi tat-tip A u B ittrattati bil-PIs. F'xi pazjenti l-fattur addizzjonali VIII kien mogħti. F'aktar minn nofs il-każijiet irrappurtati, it-trattament bil-PIs tkompla jew inbeda mill-ġdid jekk it-trattament kien imwaqqaf. Konnessjoni kawżali kienet evokata, għalkemm il-mekkaniżmu ta' l-azzjoni ma kienx eluċidat. Pazjenti emofiliċi għandhom għalhekk ikunu mgħarrfa bil-possibbiltà ta' żjieda fit-telf tad-demm.

Lipodistrofija: It-terapija mħallta antiretrovirali kienet assoċjata mat-tqassim mill-ġdid ta' xaħam tal-ġisem (lipodistrofija miksuba) f'pazjenti infettati b'HIV. Il-konsegwenza fit-tul ta' dawn l-okkorrenzi mhumiex magħrufa bħalissa. Il-konoxxenza dwar il-mekkaniżmu hija inkompleta. Konnessjoni bejn il-lipomatosi tal-vixxri u PIs u l-lipoatrofija u l-Inibituri ta' Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase (NRTIs) kienet ipotizzata. Riskju ogħla ta' lipodistrofija kien assoċjat ma' fatturi individwali bħal età avanzata u fatturi konnessi mal-mediċina bħal dewma aktar fit-tul tat-trattament antiretrovirali u disturbi metaboliċi assoċjati. L-eżami klinika għandu jinkludi evalwazzjoni għal sinjali fiżiċi ta' tqassim mill-ġdid tax-xaħam. Konsiderazzjoni għandha tingħata għall-qies tal-lipidi tas-serum u tal-glukożi fid-demm ta' meta wieħed ikun sajjem. Mard tal-lipidi għandu jkun immaniġġat kif inhu klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.8.).

Inibituri ta' PDE5: għandha tingħata attenzjoni partikolari meta sildenafil, tadalafil jew vardenafil jiġu preskritti għall-kura ta' disfunzjoni erettili f'pazjenti li qed jirċievu VIRACEPT. L-għoti ta' VIRACEPT flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom u jista' jirriżulta f'avvenimenti avversi assoċjati bħal pressjoni baxxa, sinkope, bidliet fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' sildenafil preskritt għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja flimkien ma' VIRACEPT huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri ta' HMG-CoA reductase (statins): Inibituri ta' HMG-CoA reductase jistgħu jinteraġixxu ma' inibituri tal-protease u jżidu r-riskju ta' mijopatija, inkluż rabdomijolisi. Użu ta' inibituri tal-protease flimkien ma' lovastatin jew simvastatin huwa kontra-indikat. Inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ukoll jistgħu jinteraġixxu ma' inibituri tal-protease u għandhom jintużaw b'attenzjoni (eż. atorvastatin). Ittitra d-doża ta' atorvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa; m'għandekx taqbeż doża totali ta' atorvastatin ta' 40 mg/kuljum waqt għoti flimkien ma' VIRACEPT.

L-għoti ta' salmeterol flimkien ma' VIRACEPT mhux irrakkomandat. It-taħlita tista' twassal għal riskju akbar ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol, inkluż titwil ta' QT, palpitazzjonijiet u takikardija sinus.

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

Nelfinavir huwa metabolizzat primarjament permezż ta' l-isoenzimi taċ-ċitokromju P450, CYP3A4 u CYP2C19 (ara sezzjoni 5.2). Nelfinavir huwa wkoll inibitur ta' CYP 3A4. Ibbażat fuq tagħrif *in vitro*, f'konċentrazzjonijiet fil-firxa terapewtika, nelfinavir mhux probabbli li jinibixxi isoformi oħra taċ-ċitokromju P450.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Taħlita ma' prodotti mediċinali oħra: Attenzjoni hija rrakkomandata kull meta VIRACEPT jingħata flimkien ma' sustanzi li huma indutturi jew inibituri u/jew substrati ta' CYP3A4; taħlitiet bħal dawn jistgħu jeħtieġu aġġustament tad-doża (ara wkoll sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Sottostrati ta' CYP3A4: L-għoti flimkien mas-sustanzi li ġejjin li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom raġġ terapewtiku żgħir huwa kontra-indikat :
terfenadine, astemizole, cisapride, amiodarone, quinidine, derivattivi ta' ergot, pimozide, midazolam orali, triazolam, alfuzosin, u sildenafil meta jintuża għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għoja (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti ta' PI flimkien ma' sildenafil huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' sildenafil b'mod sostanzjali u jista' jwassal għal żjieda fl-avvenimenti avversi assoċjati ma' sildenafil, inkluż pressjoni baxxa, bidliet fil-vista, u priapiżmu.

Għal substrati oħra ta' CYP3A4 jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew kunsiderazzjoni ta' alternattiva (Tabella 1).
L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' fluticasone propionate jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fluticasone propionate. Ikkunsidra alternattivi li mhux metabolizzati minn CYP3A4 bħal beclomethasone.
L-użu fl-istess waqt ta' trazodone u nelfinavir jista' jżid l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' trazodone u għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' trazodone.

L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' simvastatin jew lovastatin jista' jwassal għal żidiet sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin u lovastatin fil-plażma u mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.3). Inibituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase ukoll jistgħu jinteraġixxu ma' inibituri tal-protease u għandhom jintużaw b'attenzjoni (eż. atorvastatin). Ittitra l-doża ta' atorvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa; m'għandekx taqbeż doża totali ta' atorvastatin ta' 40 mg/kuljum waqt għoti flimkien ma' VIRACEPT.
L-għoti ta' salmeterol flimkien ma' VIRACEPT mhux irrakkomandat. It-taħlita tista' twassal għal riskju akbar ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol, inkluż titwil ta' QT, palpitazzjonijiet u takikardija sinus.
L-għoti ta' warfarin flimkien ma' VIRACEPT jista' jaffettwa l-konċentrazzjonijiet ta' warfarin. Huwa rrakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat b'attenzjoni waqt il-kura b'VIRACEPT, speċjalment fil-bidu tat-terapija.

Indutturi ta' l-enżimi metaboliċi: Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, phenobarbital u carbamazepine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfianvir u l-għoti tagħhom fl-istess waqt huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Għandu jkun hemm attenzjoni meta sustanzi oħra li jinduċu CYP3A4 jingħataw flimkien.
Il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu ogħla b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq u għalhekk m'għandux jingħata flimkien ma' nelfinavir. Midazolam parenterali għandu jingħata flimkien ma' nelfinavir f'unità ta' kura intensiva biex tiġi żgurata sorveljanza klinika mill-viċin. Jekk tingħata aktar minn doża waħda għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' midazolam (Tabella 1)

Inibituri ta' l-enzimi metaboliċi: L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' inibituri ta' CYP2C19 (e.ż., fluconazole, fluoxetine, paroxetine, lansoprazole, imipramine, amitriptyline u diazepam) hija mistennija li tista' tnaqqas il-konverżjoni ta' nelfinavir għal metabolit attiv prinċipali M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir) b'żieda fl-istess ħin tal-livelli fil-plażma ta' nelfinavir (ara sezzjoni 5.2). Tagħrif limitat minn provi kliniċi minn pazjenti li qed jirċievu wieħed jew aktar minn dawn il-prodotti mediċinali ma' nelfinavir indika li mhux mistenni effett sinifikanti fuq is-sigurtà u l-effikaċja. Madankollu, effett bħal dan ma jistax jiġi eskluż.

Interazzjonijiet ta' nelfinavir ma' sustanzi magħżula li jiddeskrivu l-impatt ta' nelfinavir fuq il-farmakokinetika tas-sustanza mogħtija fl-istess waqt u l-impatt ta' mediċini oħra fuq il-farmakokinetika ta' nelfinavir huma mniżżla f'Tabella 1.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Tabella 1. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	**Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla**	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt**
NRTIs		
		Ma ġewx osservati interazzjonijiet ta' sinifikanza klinika bejn nelfinavir u l-analogi ta' nucleoside. Bħalissa m'hemm l-ebda evidenza ta' effikaċja inadegwata ta' zidovudine fis-CNS li tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis moderat fil-livelli tal-plażma ta' zidovudine meta mogħti flimkien ma' nelfinavir. Peress li huwa rrakkomandat li didanosine jingħata fuq stonku vojt, VIRACEPT għandu jingħata (ma' l-ikel) sigħa wara, jew aktar minn sagħtejn qabel didanosine.
Inibituri tal-Protease		
Ritonavir 500 mg, doża waħda (nelfinavir 750 mg tid 6 ijiem)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir Cmax ↔ Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott
Ritonavir 500 mg BID, 3 dożi (nelfinavir 750, doża waħda)	Konċentrazzjonijiet ta' ritonavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 152 %	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott
Ritonavir 100 mg or 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID għoti fil-għodu) Ritonavir 100 mg jew 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID għoti fil-għaxija)	Konċentrazzjonijiet ta' ritonavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 20 % AUC tal-metabolit M8 ↑ 74 % Konċentrazzjonijiet ta' ritonavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 39 % M8 metabolite AUC ↑ 86%	Ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn dożi baxxi ta' ritonavir (100 jew 200 mg BID) għall-effetti fuq l-AUCs ta' nelfinavir u M8. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet ma ġietx stabbilita.
Indinavir 800 mg, doża waħda (nelfinavir 750 mg TID X 7 ijiem) Indinavir 800 mg Q8H X 7 ijiem (nelfinavir 750 mg, doża waħda)	AUC ta' indinavir ↑ 51 % Cmax ta' indinavir ↔ Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla Konċentrazzjonijiet ta' indinavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 83 %	Is-sigurtà tat-taħlita indinavir + nelfinavir ma ġietx stabbilita
Saquinavir 1200 mg, doża waħda (nelfinavir 750 mg TID X 4 ijiem) Saquinavir 1200 mg TID (nelfinavir 750 mg, doża waħda)	AUC ta' saquinavir ↑ 392 % Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla Konċentrazzjonijiet ta' saquinavir mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' mprenavir ↔ Cmin ta' amprenavir ↑ 189 % AUC ta' Nelfinavir ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	**Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla**	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt**
Inibituri Analogi Mhux Nucleoside ta' Reverse Transcriptase (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' efavirenz ↔ AUC ta' nelfinavir ↓ 20 %	L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-ebda prodott
Delavirdine 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' delavirdine ↓ 31 % AUC ta' nelfinavir ↑ 107 %	Is-sigurtà tat-taħlita mhijiex stabbilita; taħlita mhijiex irrakkomandata.
Nevirapine		L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ meta nevirapine jingħata ma' nelfinavir.
Sustanzi kontra l-infezzjonijiet		
Rifabutin 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' rifabutin ↑ 207 % AUC ta' nelfinavir ↓ 32 %	Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin għal 150 mg QD huwa neċessarju meta nelfinavir 750 mg TID jew 1250 mg BID u rifabutin jingħataw flimkien.
Rifabutin 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC ta' rifabutin ↑ 83 % AUC ta' nelfinavir ↓ 23 %	Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin għal 150 mg QD huwa neċessarju meta nelfinavir 750 mg TID jew 1250 mg BID u rifabutin jingħataw flimkien.
Rifampicin 600 mg qd x 7 ijiem (Nelfinavir 750 mg q8h x 5-6 ijiem)	Konċentrazzjonijiet ta' rifampicin mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↓82 %	L-użu fl-istess waqt ta' rifampicin ma' nelfinavir huwa kontra-indikat
Ketoconazole	Konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↑35 %	l-għoti flimkien ta' nelfinavir u l-inibitur qawwi ta' CYP3A4, ketoconazole, irriżulta fi żjieda ta' 35 % fl-AUC fil-plażma ta' nelfinavir. Il-bidliet fil-konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux ikkunsidrati klinikament sinifikanti u l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ meta ketoconazole u nelfinavir jingħataw flimkien.
Kontraċettivi Orali		
17 α-Ethinyl estradiol 35 µg qd x 15-il ġurnata (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 ijiem)	AUC ta' ethinyl estradiol ↓47 % Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla	Kontraċettivi li fihom ethinyl estradiol m'għandhomx jingħataw flimkien ma' nelfinavir. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri kontraċettivi alternattivi.
Norethindrone 0.4 mg qd x 15-il ġurnata (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 ijiem)	AUC ta' norethindrone ↓18 % Konċentrazzjonijiet ta' nelfinavir mhux imkejjla	Kontraċettivi <u>orali</u> li fihom norethindrone m'għandhomx jingħataw flimkien ma' nelfinavir. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri kontraċettivi alternattivi.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt
Inibituri ta' HMG-CoA reductatse (Statins)		
		Peress li żjieda fil-konċentrazzjonijiet ta' inibituri ta' HMG-CoA reductase tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijolisi, it-taħlita ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' nelfinavir mhijiex irrakkomandata.
Simvastatin jew lovastatin (Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC ta' simvastatin ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ konċentrazzjonijiet mhux imkejjla	Taħlita ta' simvastatin jew lovastatin u nelfinavir mhijiex irrakkomandata (ara kontra-indikazzjoni).
Atorvastatin 10 mg qd (Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC ta' atorvastatin ↑ 74 % Konċentrazzjonijiet ta' l-AUC ta' nelfinavir mhux imkejjla	Ittitra d-doża ta' atorvastatin b'attenzjoni u uża l-inqas doża meħtieġa; taqbiż doża totali ta' atorvastatin ta' 40 mg/kuljum waqt għoti flimkien ma' Viracept.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin mhux dipendenti fuq CYP3A4, u mhux mistennija interazzjonijiet ma' nelfinavir. Jekk kura b'inibituri ta' HMG-CoA reductase hija indikata flimkien ma' nelfinavir, pravastatin jew fluvastatin huma rrakkomandati. Rosuvastatin ukoll jista' jingħata flimkien ma' nelfinavir iżda l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati.
Sustanzi kontra l-konvulżjonijiet		
Phenytoin 300 mg qd x 7 ijiem (Nelfinavir 1250 mg bid x 14-il ġurnata)	Phenytoin AUC ↓29 % Phenytoin Ħieles ↓28 %	Mhux irrakkomandat aġġustament fid-doża għal nelfinavir. Nelfinavir jista' jwassal għal tnaqqis fl-AUC ta' phenytoin; għalhekk il-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin għandhom jiġu sorveljati waqt l-użu flimkien ma' nelfinavir.
Inibituri tal-Pompi tal-Protoni		
Omeprazole 20 mg bid x 4 ijiem mogħti 30 minuta qabel nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg bid x 4 ijiem)	Konċentrazzjonijet ta' omeprazole mhux imkejjla AUC ta' nelfinavir ↓36 % Cmax ta' nelfinavir ↓37 % Cmin ta' nelfinavir ↓39 % AUC tal-metabolit M8 ↓92 % Cmax tal-metabolit M8 ↓ 89 % Cmin tal-metabolit M8 ↓ 75 %	Omeprazole m'għandux jingħata flimkien ma' nelfinavir. L-assorbiment ta' nelfinavir jista' jkun imnaqqas f'sitwazzjonijiet fejn il-pH ta' l-istonku hija miżjuda irrispettivament mill-kawża. L-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' omeprazole jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku u għalhekk l-użu fl-istess waqt huwa kontra-indikat. Hija rrakkomandata attenzjoni meta nelfinavir jingħata flimkien ma' inibituri oħra tal-pompi tal-protoni.
Sedattivi/Sustanzi kontra l-ansjetà		
Midazolam	Ma sar ebda studju dwar l-	Midazolam huwa metabolizzat

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt
	interazzjoni tal-mediċina għall-għoti ta' nelfinavir flimkien ma' benzodiazepines.	b'mod estensiv permezz ta' CYP3A4. L-għoti ta'midazolam flimkien ma' nelfinavir jista' jikkawża żjieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. Ibbażat fuq tagħrif għall-inibituri ta' CYP3A4 oħra, il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plasma huma mistennija li jkunu ogħla b'mod sinifikattiv meta midazolam jingħata mill-ħalq. Għalhekk, nelfinavir m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam mogħti mill-ħalq. Jekk nelfinavir jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsima ta' kura intensiva (ICU) jew post simili li jassigura sorveljanza klinika mill-qrib u ġestjoni immaniġġjar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni mtawwla. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-dożaġġ għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
Antagonisti tar-riċettur H1, agonisti 5-HT		
Terfenadine, astemizole, cisapride	Nelfinavir jżid il-konċentrazzjonijiet ta' terfenadine fil-plażma. Interazzjonijiet simili huma probabbli b'astemizole u cisapride.	Nelfinavir m'għandux jingħata flimkien ma' terfenadine, astemizole jew cisapride minħabba l-potenzjal ta' arritmija kardijaka serja u/jew ta' periklu għall-ħajja.
Antagonisti tar-riċettur ta' endotelin		
Bosentan	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' bosentan u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' bosentan.	Meta jingħata flimkien ma' nelfinavir, it-tolleranza tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi ssorveljata.
Analġeżiċi		
Methadone 80 mg ≥ 21 mg qd > xahar (Nelfinavir 1250mg bid x 8 ijiem	AUC ta' methadone ↓47 %	L-ebda wieħed mill-individwi ma' kellu sintomi ta' rtirar f'dan l-istudju; madankollu, minħabba l-bidliet farmakokinetiċi, għandu jkun mistenni li xi pazjenti li rċevew din it-taħlita jista' jkollhom sintomi ta' rtirar u jkollhom bżonn żjieda fid-doża ta' methadone. L-AUC ta' methadone tista' tkun imnaqqsa meta jingħata flimkien ma' nelfinavir; għalhekk tista' tkun meħtieġa żjieda fid-doża ta' methadone waqt l-użu flimkien ma' nelfinavir.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	**Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla**	**Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt**
Sterojdi meħuda man-nifs/mill-imnieħer		
↑Fluticasone	↑ Fluticasone	L-użu ta' fluticasone propionate u VIRACEPT fl-istess waqt jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' fluticasone propionate fil-plażma. Uża b'kawtela. Ikkunsidra alternattivi għal fluticasone propionate li mhux metabolizzati minn CYP3A4, bħal beclometasone, speċjalment għall-użu fit-tul.
Antidepressanti		
Trazodone	↑ Trazodone	Antidepressanti L-użu ta' trazodone u VIRACEPT fl-istess waqt jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' trazodone fil-plażma. It-taħlita għandha tintuża b'kawtela u għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' trazodone.
Inibituri ta' PDE-5 għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH)		
Tadalafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' tadalafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' tadalafil.	Ċaħdi ta' tadalafil għall-kura ta' pressjoni pulmonari arterjali għolja flimkien ma' VIRACEPT mhux irrakkomandat.
Sildenafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' sildenafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' sildenafil.	Sildenafil huwa kontra-indikat meta jingħata flimkien ma' VIRACEPT (ara kontra-indikazzjonijiet).
Inibituri ta' PDE-5 għall-kura ta' disfunzjoni erettili (ED)		
Tadalafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' tadalafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' tadalafil.	Uża b'sorveljanza miżjuda għall-avvenimenti avversi marbuta ma' żjieda fl-esponiment għal tadalafil.
Sildenafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' sildenafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' sildenafil.	Sildenafil b'doża tal-bidu li ma taqbisx 25 mg f'48 siegħa. Uża b'sorveljanza miżjuda għall-avvenimenti avversi marbuta ma' żjieda fl-esponiment għal sildenafil.
Vardenafil	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' vardenafil u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' vardenafil.	Uża b'sorvlejanza miżjuda għall-avvenimenti avversi marbuta ma' żjieda fl-esponiment għal vardenafil.
Preparazzjoni kontra l-gotta		
Colchicine	Ma ġiex studjat. Użu fl-istess waqt ta' colchicine u nelfinavir jista' jżid il-livelli fil-plażma ta' colchicine.	Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tal-kura b'colchicine huwa rrakkomandat f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatika normali jekk hija meħtieġa kura b'nelfinavir. Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku m'għandhomx jingħataw colchicine flimkien ma' nelfinavir (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott mediċinali skond l-erja terapewtika (doża ta' nelfinavir użata fl-istudju)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina % ta' Bidla	Rakkomandazzjonijiet li jikkonċernaw l-għoti fl-istess waqt
Prodotti mill-Ħxejjex		
St. John's wort	Livelli fil-plażma ta' nelfinavir jistgħu jkunu mnaqqsa bl-użu fl-istess waqt tal-preparazzjoni mill-ħxejjex St. John's wort *(Hypericum perforatum)*. Dan iseħħ minħabba induzzjoni ta' l-enżimi li jimmetaboliżżaw il-mediċina u/jew proteini tat-trasport permezz ta' St. John's wort.	Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St. John's wort m'għandhomx jintużaw flimkien ma' nelfinavir. Jekk pazjent diġa qed jieħu St. John's wort, waqqaf St. John's wort, iċċekkja l-livelli virali u jekk possibli l-livelli ta' nelfinavir. Il-livelli ta' nelfinavir jistgħu jiżdiedu mat-twaqqif ta' St. John's wort, u jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' nelfinavir. L-effett ta' induzzjoni ta' St. John's wort jista' jippersisti għal ta' l-inqas ġimagħtejn wara l-waqfien tal-kura.

↑ Tindika żjieda, ↓ tindika tnaqqis, ↔ tindika bidla minima (< 10 %).

4.6 Fertilità, tqala u Treddigħ

L-ebda reazzjonijiet mhux mixtieqa konnessi mat-trattament ma kienu osservati fi studji fuq it-tossiċità riproduttiva fl-annimali li saru fuq il-firien, f'dożi li kienu jipprovdu espożizzjoni sistematika komparabbli ma' dik osservata mad-doża klinika. Esperjenza klinika f'nisa tqal hija limitata. VIRACEPT għandu jingħata waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika ir-riskju possibli għall-fetu.

Huwa rrakkomandat li nisa infettati b'HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom fl-ebda ċirkustanza sabiex jevitaw it-trasmissjoni ta' HIV. Studji f'firien li kienu jreddgħu wrew li nelfinavir huwa mneħħi mill-ħalib tas-sider. M'hemmx informazzjoni disponibbli fuq it-tneħħija ta' nelfinavir fil-ħalib tas-sider uman. L-ommijiet għandhom ikunu istruwiti biex jinterrompu t-treddigħ jekk ikunu qed jirċievu VIRACEPT.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

VIRACEPT m'għandu l-ebda jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Is-sigurtà tal-pillola VIRACEPT 250 mg kienet studjata fi provi kliniċi kkontrollati b'aktar minn 1300 pazjent. Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dawn l-istudji rċevew 750 mg TID waħdu jew flimkien ma' analogi ta' nucleoside jew 1250 mg BID flimkien ma' analogi ta' nucleoside. L-avvenimenti avversi li ġejjin li kienu mill-inqas possibbilment konnessi ma' nelfinavir (i.e. reazzjonijiet avversi) kienu rrapportati l-aktar frekwenti: dijarea, tqalligħ, u raxx. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi b'nelfinavir

Reazzjonijiet avversi fi studji kliniċi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2. Il-lista tinkludi wkoll anormalitajiet sinifikanti tal-laboratorju li kienu osservati b'nelfinavir (fit-48 ġimgħa).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 2: Inċidenza ta' Reazzjonijiet Avversi u anormalitajiet sinifikanti tal-laboratorju minn studji ta' fażi II u ta' fażi III. (Komuni ħafna (≥ 10 %); komuni (≥ 1 % u < 10 %))

Sistema tal-ġisem	Reazzjonijiet Avversi
Frekwenza tar-Reazzjoni	
Grad 3&4	Kull Grad
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dijarea
Komuni	Tqalligħ, gass fl-istonku,
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	Raxx
Investigazzjonijiet	
Komuni	Żjieda fl-alanine aminotransferase, żjieda fl-aspartate aminotransferase newtropenja, żjieda fil-creatinine phosphokinase tad-demm, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili

Tfal u trabi:
Total ta' madwar 400 pazjent irċevew nelfinavir fi provi ta' kura pedjatrika (Studji 524, 556, PACTG 377/725, u PENTA-7) għal mhux aktar minn 96 ġimgħa. Il-profil ta' reazzjonijiet avversi osservat waqt il-provi kliniċi pedjatriċi kien simili għal dak ta' l-adulti. Dijarea kienet l-avveniment avvers irrapportat bl-aktar mod komuni fit-tfal. Newtropenija/lewkopenija kienet l-aktar anormalità tal-laboratorju osservata b'mod komuni. Waqt dawn il-provi inqas minn total ta' 13% tal-pazjenti waqqfu l-kura minħabba avvenimenti avversi.

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'nelfinavir
Reazzjonijiet avversi serji u mhux serji minn rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq (fejn nelfinavir ittieħed bħala l-uniku inibitur ta' protease jew flimkien ma' terapija antiretrovirali oħra), mhux imsemmija qabel f'sezzjoni 4.8, li għalihom relazzjoni kawżali għal nelfinavir ma tistax tiġi eskluża, huma miġbura isfel. Minħabba li dan it-tagħrif ġej mis-sistema ta' rappurtaġġ spontanju, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi mhijiex ikkonfermata.

Disturbi fis-sistema immuni:
Mhux komuni (≥ 0.1 % - ≤ 1 %): sensittività eċċessiva inkluż bronkospażmu, deni, ħakk, edima fil-wiċċ u raxx makulari bl-infafet jew dermatite bulluża).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:
Mhux komuni - rari (≥ 0.01 % - ≤ 1 %): Terapija antiretrovirali kombinata kienet assoċjata ma' distribuzzjoni mill-ġdid tax-xaħam tal-ġisem (Lipodistrofija miksuba) f'pazjenti bl-HIV inkluż it-telf ta' xaħam taħt il-ġilda periferiku jew fil-wiċċ, żjieda fix-xaħam intra-addominali u fil-vixxri, ipertrofija tas-sider u akkumulazzjoni ta' xaħam dorsoċervikali (Lipoipertrofija buffalo hump).
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): dehra għall-ewwel darba ta' dijabete mellitus, jew dijabete mellitus preżenti minn qabel imur għall-aġħar.

Disturbi gastro-intestinali:
Mhux komuni (≥ 0.1 % - ≤ 1 %): rimettar, pankrejatite/żjieda fl-amylase fid-demm.
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): nefħa addominali,

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): epatite, żjieda ta' l-enżimi tal-fwied u suffejra meta nelfinavir jiġi wżat flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra.

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue:
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): Żjieda tal-creatine phosphokinase fid-demm, mijalġja, mijosite u rabdomijolisi ġeww irrapportati b'PIs, speċjalment f'taħlita ma' analogi ta' nucleoside.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Disturbi vaskulari:
Rari (≥ 0.01 % - ≤ 0.1 %): żjieda ta' fsada spontanja f'pazjenti bl-emofilja.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:
Rari ħafna (≤ 0.01 %), inkluż rapporti iżolati: Eritema multiforme.

Popolazzjoni pedjatrika:
Reazzjonijiet avversi oħra ġew irrapportati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u huma mniżżla taħt. Minħabba li dan it-tagħrif ġej mis-sistema ta' rappurtar spontanju, l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi mhux magħrufa: ipertrigliċeridimja, anemija, żjieda tal-lactic acid fid-demm, u pnewmonja.

Każijiet ta' osteonekroži ġew irrapportati, speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa b'mod ġenerali, marda ta' l-HIV avvanzata jew esponiment fit-tul għall-terapija anitretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Terapija antiretrovirali kombinata ġiet assoċjata ma' anormalitajiet metaboliċi bħal żjieda fit-trigliċeridi fid-demm, żjieda tal-kolesterol fid-demm, reżistenza għall-insulina, iperglikemija u iperlaktimja. Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infetti bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-infezzjonijiet opportunistiċi bla sintomi jew li kien hemm. Il-frekwenza ta' dan mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza fil-bniedem ta' doża eċċessiva akuta b'VIRACEPT hija limitata. M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' nelfinavir. Jekk indikat, l-eliminazzjoni ta' nelfinavir mhux assorbit għandha ssir b'emesi jew b'ħasil ta' l-istonku. Faħam tal-kammoll attivat jista' jingħata wkoll biex jgħin fit-tneħħija ta' nelfinavir mhux assorbit. Billi nelfinavir huwa magħqud ħafna mal-protejina, id-dijalisi x'aktarx li ma tneħħihx b'mod sinifikattiv mid-demm.

Dożi eċċessivi ta' nelfinavir jistgħu teoretikament ikunu assoċjati mat-titwil ta' l-intervall tal-QT ta' l-ECG (ara wkoll sezzjoni 5.3). Is-sorveljanza ta' pazjenti li ħadu dożi eċċessivi hija meħtieġa.

5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali li jaħdmu b'mod direct, Kodiċi ATC: J05A E04

Mekkaniżmu tal-azzjoni: Il-protease ta' l-HIV hija enzima meħtieġa għall-qtugħ protejolitiku tal-prekursuri tal-poliprotejini virali (*proteolytic cleavage of the viral polyprotein precursors*) għall-proteini individwali li jinsabu f'HIV infettiva. Il-qtugħ ta' dawn il-poliproteini virali huwa essenzjali għall-maturazzjoni tal-vajrus infettiv. Nelfinavir jingħaqad b'mod reversibbli mal-partijiet attivi tal-protease ta' l-HIV u jevita l-qtugħ tal-molekuli tal-poliproteini, u jirriżulta fil-formazzjoni ta' partiċelli virali immaturi u mhux infettivi.

Attività antivirali in vitro: L-attività antivirali *in vitro* ta' nelfinavir kienet murija f'infezzjonijiet ta' l-HIV, kemm akuti u kemm kroniċi, fil-linji taċ-ċelluli limfoblastojdi, limfoċiti periferali tad-demm u monoċiti/makrofaġi. Nelfinavir instab li kien attiv kontra firxa wiesgħa ta' *strains* tal-laboratorju u iżolati kliniċi ta' l-i*strain* ROD ta' l-HIV-1 u l-HIV-2. L-EC_{95} (95 % konċentrazzjoni effettiva) ta' nelfinavir varjat minn 7 sa 111 nM (medja ta' 58 nM). Nelfinavir wera effetti minn addittivi sa sinerġetiċi kontra l-HIV flimkien ma' l-inibituri ta' reverse transcriptase ta' zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), u stavudine (d4T) mingħajr żjieda fiċ-ċitotossiċità.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Reżistenza: Jista' jkun hemm ħelsien virali minn nelfinavir permezz ta' mutazzjonijiet tal-protease virali fil-pożizzjonijiet 30, 88 u 90 ta' l-aċidi amminiċi.

In vitro: Iżolati ta' HIV b'suxxettibbilità mnaqqsa għal nelfinavir kienu magħżula *in vitro*. Iżolati ta' HIV minn pazjenti magħżula ttrattati b'nelfinavir waħdu jew flimkien ma' l-inibituri ta' reverse transcriptase kienu osservati għal tibdil fenotipiku (n=19) u ġenotipiku (n=195, li minnhom 157 setgħu jkunu assessjati) fi provi kliniċi fuq perjodu ta' 2 sa 82 ġimgħa. Bidla waħda jew iżjed bidliet fi protease virali fil-pożizzjonijiet ta' l-aċidu amminiku 30, 35, 36, 46, 71, 77 u 88 kienu osservati f' > 10 % tal-pazjenti b'iżolati li setgħu jkunu assessjati. Minn 19-il pazjent li għalihom analiżi fenotipiċi u ġenotipiċi kienu magħmula f'iżolati kliniċi, 9 pazjenti wrew suxxettibbilità mnaqqsa (minn 5 sa 93 darba) għal nelfinavir *in vitro*. Iżolati mid-9 pazjenti kollha kellhom bidla waħda jew iżjed bidliet fil-ġene ta' protease virali. Il-pożizzjoni 30 ta' l-aċidu amminiku tidher li kienet l-aktar parti li fiha seħħ it-tibdil .

Reżistenza inkroċjata (cross resistance) in vitro: Iżolati ta' HIV miksuba minn 5 pazjenti waqt it-terapija b'nelfinavir urew suxxettibbilità mnaqqsa (minn 5 sa 93 darba) għal nelfinavir *in vitro* meta mqabbla ma' iżolati tal-linja bażi li taqbel iżda ma wrewx tnaqqis li jaqbel fis-suxxettibbilità għal indinavir, għal ritonavir, għal saquinavir jew għal amprenavir *in vitro*. Bil-maqlub, wara terapija b'ritonavir, 6 minn 7 iżolati kliniċi b'suxxettibbilità mnaqqsa għal ritonavir (minn 5 sa 113 darba) *in vitro* meta mqabbla ma' iżolati tal-linja bażi li taqbel, urew ukoll suxxettibbilità mnaqqsa għal nelfinavir *in vitro* (minn 5 sa 40 darba). Iżolat ta' HIV miksub minn pazjent li kien qed jirċievi t-terapjija ta' saquinavir wera suxxettibbilità mnaqqsa għal saquinavir (7 darbiet) iżda ma weriex tnaqqis li jaqbel fis-suxxettibbilità għal nelfinavir. Ir-reżistenza inkroċjata bejn nelfinavir u l-inibituri ta' reverse transcriptase mhijiex probabbli minħabba li hemm targets ta' l-enzimi differenti involuti. Iżolati kliniċi (n=5) b'suxxettibbilità mnaqqsa għal zidovudine għal lamivudine, jew għal nevirapine jibqgħu kompletament suxxettibbli għal nelfinavir *in vitro*.

In vivo: L-inċidenza totali tal-mutazzjoni D30N fil-protease virali ta' iżolati li setgħu jkunu assessjati (n=157) minn pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija ta' nelfinavir jew nelfinavir flimkien ma' zidovudine u lamivudine jew stavudine kienet ta' 54.8 %. L-inċidenza totali ta' mutazzjonijiet oħra assoċjati ma' reżistenza primarja ta' PI kienet ta' 9.6 % għas-sostituzzjoni L90M filwaqt li ma kinux osservati sostituzzjonijiet f'pożizzjonijiet 48, 82 u 84.

Informazzjoni klinika farmakodinamika: it-trattament b'nelfinavir waħdu jew flimkien ma' mediċini antitretrovirali oħra kien muri li naqqas it-tagħbija virali u jżid l-għadd taċ-ċelluli CD4 f'pazjenti seropożittivi għal HIV-1. Tnaqqis f'RNA ta' HIV osservati bil-monoterapija ta' nelfinavir kienu inqas intensi u damu inqas. L-effetti ta' nelfinavir (waħdu jew flimkien ma' mediċini antitretrovirali oħra) fuq il-markaturi bijoloġiċi ta' l-attività tal-marda, l-għadd taċ-ċelluli CD4 u l-RNA virali, kienu evalwati f'diversi studji li kienu jinvolvu pazjenti infettati bl-HIV-1.

L-effikaċja tal-kors BID kien evalwat kontra l-kors TID b'pilloli VIRACEPT 250 mg primarjament f'pazjenti ġodda għal PIs. Studju fejn l-investigatur u s-suġġett kienu jafu xi trattament kien qed jingħata, magħżul bl-addoċċ, ipparaguna s-sopressjoni ta' RNA ta' HIV ta' 1250 mg ta' nelfinavir BID kontra 750 mg ta' nelfinavir TID f'pazjenti mhux affettwati minn PIs li kienu qed jirċievu wkoll stavudine (30-40 mg BID) u lamivudine (150 mg BID).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta'-HIV taħt LOQ (analiżi sensittiva u ultrasensittiva) f'Ġimgħa 48				
Analiżi	**Analiżi**	**Viracept BID (%)**	**Viracept TID (%)**	**95 % CI**
Sensittiva	Informazzjoni osservata	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensittiva	Informazzjoni osservata	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= L-aħħar osservazzjoni carried forward
ITT =Intenzjoni li jrid isir it-trattament
NC = F: dawl li ma komplewx = falliment

Il-kors BID ipproduċa livelli massimi tal-plażma ta' nelfinavir statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-kors TID. Differenzi żgħar u mhux statistikament sinifikanti kienu osservati f'parametri farmakokinetiċi oħra u ma kien hemm l-ebda tendenza li tiffavorixxi kors wieħed fuq l-ieħor. Għalkemm studju 542 ma wera l-ebda differenzi statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ korsijiet fl-effikaċja l-aktar f'popolazzjoni mhux affettwata mill-antiretrovirali, l-importanza ta' dawn ir-riżultati f'pazjenti b'esperjenza antiretrovirali mhijiex magħrufa.

Fi studju ta' 297 f'pazjenti seropożittivi għall-HIV-1 li kienu qed jirċievu zidovudine u lamivudine flimkien ma' nelfinavir (2 dożi differenti) jew zidovudine u lamivudine waħidhom, il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kienet ta' 288 ċelluli/mm^3, u l-medja tal-linja bażi tal-plażma ta' l-RNA ta' l-HIV kienet ta' 5.21 log^{10} kopji/ml. (160,394 kopji/ml). L-tnaqqis medjan fil-plażma ta' l-RNA ta' l-HIV bl-użu ta' analiżi tat-tip PCR (< 400 kopji/ml) fl-24 ġimgħa kien ta' 2.33 log^{10} f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-terapija mħallta ma' 750 mg ta' nelfinavir TID, meta mqabbel ma' 1.34 log^{10} f'pazjenti li kienu qed jirċievu zidovudine u lamivudine waħdu. Fl-24 ġimgħa, il-perċentaġġ ta' pazjenti li l-livelli tal-plażma ta' l-RNA ta' l-HIV tagħhom kienu naqsu għal taħt il-limitu li jista' jkun osservat (< 400 kopji/ml) kien ta' 81 % u 8 % għall-gruppi ttrattati b'750 mg ta' nelfinavir TID flimkien ma' zidovudine u lamivudine, jew ma' zidovudine u lamivudine waħidhom, rispettivament. L-għadd medju taċ-ċelluli CD4 fl-24 ġimgħa kien miżjud b'150 u b'95 ċelluli /mm^3 għall-gruppi ttrattati b'750 mg ta' nelfinavir TID flimkien ma' zidovudine u lamivudine, jew ma' zidovudine u lamivudine waħidhom, rispettivament. Fl-48 ġimgħa, madwar 75 % tal-pazjenti ttrattati b'750 mg ta' nelfinavir TID flimkien ma' zidovudine u lamivudine, baqgħu taħt il-limitu li jista' jkun osservat f'testijiet (< 400 kopji/ml); iż-żieda medja fl-għadd taċ-ċelluli CD4 kienet ta' 198 ċelluli/mm^3 wara 48 ġimgħa f'dan il-grupp.
L-ebda differenzi importanti fis-sigurtà jew fit-tollerabiltà ma kienu osservati bejn il-gruppi bid-dożaġġ BID u TID, bl-istess proporzjon ta' pazjenti f'kull parti tat-trattament li sofrew okkorrenzi avversi ta' kwalunkwe intensità, irrispettivament mill-konnessjoni tal-medikazzjoni tal-prova.

Livelli fil-plażma ta' ċertu tipi ta' inibituri ta' HIV-1 protease, li huma mmetabolizzati primarjament minn CYP3A4 jistgħu jiżdiedu bl-għoti flimkien ta' doża baxxa ta' ritonavir, li huwa inibitur ta' dan il-metaboliżmu. Paradigma ta' kura għal bosta inibituri ta' protease, li huma soġġetti għal din l-interazzjoni, jinħtieġu l-għoti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ('biex isaħħaħ') sabiex iżid il-livelli fil-plażma u jtejjeb l-effikaċja antivirali. Livelli fil-plażma ta' nelfinavir, li jiġi mmetabolizzat primarjament minn CYP2C19 u parzjalment biss minn CYP3A4, m'humiex miżjuda ħafna bl-għoti flimkien ma' ritonavir, u għalhekk nelfinavir m'għandux bżonn għoti flimkien ta' doża baxxa ta' ritonavir. Żewġ studji kkumparaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' nelfinavir (mhux imsaħħaħ) ma' inibituri ta' protease msaħħa b'ritonavir, kull wieħed f'taħlita ma' sustanzi antiretrovirali oħra.

Studju M98-863 huwa prova randomised, double blind b'653 pazjent ġodda għal terapija antiretrovirali li nvestiga lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID n=326) mqabbel ma' nelfinavir (750mg TID n=327), kull wieħed f'taħlita ma' lamivudine (150 mg darbtejn kuljum) u stavudine (40 mg darbtejn kuljum). Medjan tal-RNA ta' HIV-1 RNA fil-linja bażi kien ta' 4.98 log^{10} kopji/ml u 5.01 log^{10} kopji/ml fil-gruppi ta' kura b'nelfinavir u lopinavir/ritonavir rispettivament. Medjan ta' l-għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 232 ċellula/mm^3 fiż-żewġ gruppi. Fit-48 ġimgħa, 63 % tal-

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

pazjenti b'nelfinavir u 75 % tal-pazjenti b'lopinavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 < 400 kopja/ml, filwaqt li 52 % tal-pazjenti b'nelfinavir u 67 % tal-pazjenti b'lopinavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 <50 kopja/ml (ħsieb biex tikkura, assenti = falliment). Iż-żjieda medja mill-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4+ fit-48 ġimgħa kienet ta' 195 ċellula/mm^3 u 207 ċellula/mm^3 fil-gruppi b'nelfinavir u b'lopinavir/ritonavir rispettivament. Matul it-48 ġimgħa ta' terapija, proporzjoni statistikament sinifikanti għola ta' pazjenti fil-grupp b'lopinavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/ml meta mqabbel mal-grupp b'nelfinavir.

Studju APV30002 huwa prova randomised, open-label b'649 pazjent ġodda għal terapja antiretrovirali b'marda ta' l-HIV avvanzata, li nvestiga fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg QD n=322) mqabbel ma' nelfinavir (1250mg BID n=327), kull wieħed f'taħlita ma' lamivudine (150 mg darbtejn kuljum) u abacavir (300 mg darbtejn kuljum). Medjan tal-RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi kien ta' 4.8 log^{10} kopja/ml fiż-żewġ gruppi ta' kura. Medjan ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 17 u 166 x10^6 cellula/l għall-gruppi b'nelfinavir u b'fosamprenavir/ritonavir rispettivament. Fit-48 ġimgħa, nuqqas ta' inferjorità intweriet b'68 % tal-pazjenti fil-grupp ikkurat b'nelfinavir u 69 % tal-pazjenti kkurati b'fosamprenavir/ritonavir li kellhom RNA ta' HIV-1 fil-plażma ta' < 400 kopja/ml filwaqt li 53 % tal-pazjenti b'nelfinavir u 55 % tal-pazjenti b'fosamprenavir/ritonavir kellhom RNA ta' HIV-1 ta' <50 kopja/ml (ħsieb biex tikkura, rkadar/twaqqif = falliment). Iż-żjieda medja mill-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ matul lt-48 ġimgħa kien ta' 207 cellula/mm^3 u 203 cellula/mm^3 fil-gruppi b'nelfinavir u b'fosamprenavir/ritonavir rispettivament. Il-falliment virologiku kien akbar fil-grupp b'nelfinavir (17 %) milli fil-grupp b'fosamprenavir/ritonavir (7 %). Reżistenza għal NRTI li dehret mal-kura kienet sinifikatament inqas b'fosamprenavir/ritonavir meta mqabbel ma' nelfinavir (13 % kontra 57 %; p<0.001).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' nelfinavir kienu evalwati f'voluntiera f'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV. L-ebda differenzi sostanzjali ma kienu osservati bejn voluntiera f'saħħithom u pazjenti infettati bl-HIV.

Assorbiment: Wara doża waħda jew dożi multipli ta' 500 jew 750 mg (minn tnejn sa tliet pilloli tal-250 mg) ma' l-ikel, livelli massimi tal-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' nelfinavir intlaħqu tipikament f'2 sa 4 sigħat.

Wara dożi multipli b'750 mg kull 8 sigħat għal 28 jum (fi stat stabbli), konċentrazzjonijiet massimi tal-plażma (C_{max}) kellhom medja ta' 3-4 µg/ml u konċentrazzjonijiet fil-plażma qabel id-doża li jkun imiss (il-punt ta' l-aktar konċentrazzjoni baxxa) kienu ta' 1-3 µg/ml. Żjieda akbar miż-żjieda tal-proporzjon tad-doża fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfinavir kienu osservati wara dożi waħidhom; madankollu, dan ma kienx osservat wara dożaġġ multiplu.

Studju farmakokinetiku f'pazjenti pożittivi għal HIV ipparaguna dożi multipli ta' 1250 mg mogħtija darbtejn kuljum (BID) ma' dożi multipli ta' 750 mg mogħtija tliet kuljum (TID) għal 28 jum. Pazjenti li kienu qed jirċievu VIRACEPT BID (n=10) laħqu s-C_{max} ta' nelfinavir ta' 4.0 ± 0.8 µg/ml u konċentrazzjonijiet baxxi ta' filgħodu u ta' filgħaxija ta' 2.2 ±1.3 µg/ml u ta' 0.7 ± 0.4 µg/ml, rispettivament. Pazjenti li kienu qed jirċievu VIRACEPT TID (n=11) laħqu s-C_{max} ta' nelfinavir ta' 3.0 ± 1.6 µg/ml u konċentrazzjonijiet baxxi ta' filgħodu u ta' filgħaxija ta' 1.4 ± 0.6 µg/ml u ta' 1.0 ± 0.5 µg/ml, rispettivament. Id-differenza bejn il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' filgħodu u ta' wara nofsinhar jew ta' filgħaxija għall-korsijiet BID u TID kienet osservata wkoll f'voluntiera f'saħħithom li ngħataw id-dożaġġ f'intervalli preċiżi ta' 8 jew 12-il siegħa.

Il-farmakokinetika ta' nelfinavir huma simili waqt l-għoti BID u l-għoti TID. Fil-pazjenti, l-AUC_{0-24} tan-nelfinavir bl-għoti BID ta' 1250 mg kien ta' 52.8 ± 15.7 µg·h/ml (n=10) u bl-għoti ta' 750 mg TID kien ta' 43.6 ± 17.8 µg·h/ml (n=11). Espożizzjonijiet ta' l-aktar konċentrazzjoni baxxa tal-mediċina jibqgħu mill-anqas 20 darba akbar mill-IC_{95} medju f'kull parti ta' l-intervall tad-dożaġġ għaż-żewġ korsijiet. Ir-rilevanza klinika li tagħmel konnessjoni bejn il-miżuri *in vitro* u l-potenza tal-mediċina u r-riżultat kliniku ma kinetx stabbilita. Il-bijo-disponibilità assoluta ta' VIRACEPT ma kinitx

Prodott mediċinali li mgħadux awtorizzat

determinata. Żjieda akbar milli proporzjonali għad-doża fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nelfinavir kienet osservata wara dożi singoli; iżda din ma kienetx osservata wara dożi multipli.

Il-biodisponibilità assoluta ta' VIRACEPT ma ġietx determinata.

L-effett ta' l-Ikel fuq l-Assorbiment Orali
Meta mqabbel ma' stat sajjem, l-ikel iżid l-esponiment għal nelfinavir u jnaqqas il-varjabilità farmakokinetika ta' nelfinavir. Fi studju, voluntiera b'saħħithom irċevew doża waħda ta' 1250 mg VIRACEPT (5 pilloli ta' 250 mg) f'kundizzjonijiet sajma jew wara l-ikel (tliet ikliet b'kontenut ta' kaloriji u ta' xaħam differenti). Fi studju ieħor, voluntiera b'saħħithom irċevew doża waħda ta' 1250 mg VIRACEPT (5 pilloli ta' 250 mg) f'kundizzjonijiet sajma jew wara l-ikel (żewġ ikliet b'kontenut ta' kaloriji u ta' xaħam differenti). Ir-riżultati miż-żewġ studji huma miġbura isfel.

Żjieda fl-AUC, C_{max} u T_{max} ta' Nelfinavir Wara l-Ikel Relattiv għal Stat sajjem Wara 250 mg VIRACEPT (5 pillola ta' 250 mg)

Numru ta' Kcal	% Xaħam	Numru ta' individwi	Drabi ta' żjieda fl-AUC	Drabi ta' Żjieda f'C_{max}	Żjieda f'T_{max} (hr)
125	20	n=21	2.2	2.0	1.00
500	20	n=22	3.1	2.3	2.00
1000	50	n=23	5.2	3.3	2.00

Żjieda fl-AUC, C_{max} u T_{max} ta' Nelfinavir Wara Ikel bi Ftit Xaħam (20 %) kontra Ħafna xaħam (50 %) Relattiv għal Stat Sajjem Wara 1250 mg VIRACEPT (5 pilloli ta' 250 mg)

Numru ta' Kcal	% Xaħam	Numru ta' individwi	Drabi ta' żjieda fl-AUC	Drabi ta' Żjieda f'C_{max}	Żjieda f'T_{max} (hr)
500	20	n=22	3.1	2.5	1.8
500	50	n=22	5.1	3.8	2.1

L-esponiment għal nelfinavir jiżdied hekk kif jiżdied il-kontenut ta' kaloriji jew xaħam fl-ikel li jittieħed ma' VIRACEPT.
Distribuzzjoni: Nelfinavir fis-serum huwa marbut b'mod estensiv mal-proteini (≥ 98 %). Il-volum ta' distribuzzjoni stmat fil-bhejjem u l-bnedmin huwa ta' 2-7 l/kg li huwa aktar mill-ilma totali tal-ġisem u jissuġġerixxi penetrazzjoni estensiva ta' nelfinavir fit-tessuti.

Metaboliżmu: Studji *in vitro* wrew li bosta isoformi taċ-ċitokromju P-450 inkluż CYP3A, CYP2C19/C9 u CYP2D6 huma responsabbli għall-metaboliżmu ta' nelfinavir. Fil-plażma instabu metabolit ossidattiv magġuri wieħed u bosta minuri. Il-metabolit ossidattiv maġġuri, M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir), għandu attività antivirali *in vitro* daqs il-mediċina oriġinali u l-formazzjoni tiegħu hija katalizzata miċ-ċitokromju polimorfiku CYP2C19. Aktar degradazzjoni ta' M8 tidher li hija kkatalizzata minn CYP3A4. F'soġġetti b'attività normali ta' CYP2C19, livelli fil-plażma ta' dan il-metabolit huma madwar 25 % tal-konċentrazzjoni totali fil-plażma relatata ma' nelfinavir. Huwa mistenni li l-livelli ta' nelfinavir fil-plażma jogħlew filwaqt li l-livelli ta' *tert-butyl* hydroxy nelfinavir ikunu mnaqqsin jew ma jitkejlux, f'metabolizzaturi baxxi ta' CYP2C19 jew f'pazjenti li qed jirċievu inibituri qawwija ta' CYP2C19 fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni: Stimi ta' l-eliminazzjoni mill-ħalq wara dożi waħidhom (24-33 l/h) u dożi multipli (26-61 l/h) jindikaw li nelfinavir juri bijo-disponibilità tal-fwied medja sa għolja. Iż-żmien biex l-ammont terminali fil-plażma jonqos bin-nofs kienet tipikament minn 3.5 sa 5 siegħat. Il-maġġoranza (87 %) ta' doża ta' 750 mg mill-ħalq li kien fiha l-^{14}C-nelfinavir kienet irkuprata fl-ippurgar; ir-radjuattività totali tal-ippurgar kienet tikkonsisti f'nelfinavir (22 %) u f'metaboliti numeruži li jossidaw (78 %). 1-2 % biss tad-doża kienet irkuprata fl-awrina, li minnha nelfinavir mhux mibdul kien il-komponent ewlieni.

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali:

Tfal:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fi tfal ta' bejn is-sentejn u t-13-il sena, l-eliminazzjoni ta' nelfinavir mogħti mill-ħalq hija ta' madwar darbtejn u 3 darbiet ogħla milli fl-adulti, b'varjabilità kbira bejn l-individwi. L-għoti ta' trab ta' VIRACEPT li jittieħed mill-ħalq jew ta' pilloli f'doża ta' madwar 25-30 mg/kg TID ma' l-ikel jikseb konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma li huma simili għal dawk li ntlaħqu f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu 750 mg TID.

Il-farmakokinetika ta' nelfinavir kienet investigata f'5 studji f'pazjenti pedjatriċi b'età mit-twelid sa 13-il sena. Il-pazjenti rċevew VIRACEPT tliet darbiet kuljum jew darbtejn kuljum ma' l-ikel jew ma' ikliet. Il-korsijiet ta' dożaġġ u l-valuri ta' l-AUC$_{24}$ huma miġbura taħt.

Sommarju ta' l-AUC24 fi Stat Fiss ta' nelfinavir fi Studji Pedjatriċi

No. Tal-Protokol	Kors ta' Dożaġġ[1]	N[2]	Età	Ikel meħud ma' Viracept	AUC24 (mg.hr/L) Medja aritmetika ± SD
AG1343-524	**20 (19-28) mg/kg TID**	**14**	**2-13-il sena**	Trab ma' ħalib, trab tal-ħalib, pudina, jew ilma, bħala parti mill-ikla ħafifa jew pilloli meħuda ma' ikla ħafifa	**56.1 ± 29.8**
PACTG-725	**55 (48-60) mg/kg BID**	**6**	**3-11-il sena**	Ma' l-ikel	**101.8 ± 56.1**
PENTA 7	**40 (34-43) mg/kg TID**	**4**	**2-9 xhur**	Mal-ħalib	**33.8 ± 8.9**
PENTA 7	**75 (55-83) mg/kg BID**	**12**	**2-9 xhur**	Mal-ħalib	**37.2 ± 19.2**
PACTG-353	**40 (14-56) mg/kg BID**	**10**	**6 ġimgħat** **1 Ġimgħa**	Trab ma' ilma, ħalib, trab tal-ħalib, trab tas-sojja, ħalib tas-sojja, jew supplimenti tad-dieta	**44.1 ± 27.4** **45.8 ± 32.1**

[1] Doża speċifikata mill-protokoll (firxa attwali tad-doża)
[2] N: numru ta' individwi b'riżultati farmakokinetiċi il jistgħu jiġu evalwati
Valuri ta' $C_{through}$ li huxx ippreżentati fit-tabella peress li mhux disponibbli mill-istudji kollha

Tagħrif farmakokinetiku huwa disponibbli ukoll minn 86 pazjent (b'età minn sentejn sa 12-il sena) li rċevew VIRACEPT 25-35 mg/kg TID fil-Istudju AG1343-556. It-tagħrif farmakokinetiku minn Studju AG1343-556 kien aktar varjabbli mit-tagħrif minn studji oħra li saru fil-popolazzjoni pedjatrika; l-intervall ta' kunfidenza ta' 95 % għall-AUC$_{24}$ kien ta' 9 sa 121 mg.hr/L.

Globalment, l-użu ta' VIRACEPT fil-popolazzjoni pedjatrika huwa assoċjat ma' esponiment għall-mediċina varjabbli ħafna. Ir-raġuni għal din il-varjabilità għolja mhux magħrufa iżda tista' tkun minħabba teħid ta' ikel inkonsistenti fil-pazjenti pedjatriċi.

Anzjani:
M'hemmx informazzjoni disponibbli fuq l-anzjani.

Indeboliment tal-fwied:
Il-farmakokinetika ta' ħafna dożi ta' nelfinavir ma ġietx studjata f'pazjenti pożittivi għal HIV b'insuffiċjenza tal-fwied.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Il-farmakokinetiċi ta'nelfinavir wara doża waħda ta' 750 mg kienu studjati f'pazjenti b'mard tal-fwied u f'voluntiera f'saħħithom. Żjieda ta' 49 %-69 % kienet osservata fl-AUC ta' nelfinavir fi gruppi b'mard tal-fwied (Child-Turcotte Klassijiet A sa C) meta pparagunati mal-grupp b'saħħtu. Rakkommandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża għal nelfinavir ma jistgħux ikunu bbażati fuq ir-riżultati ta' dan l-istudju.
Studju ieħor evalwa l-farmakokinetika fi stat fiss ta' nelfinavir (1250 mg darbtejn kuljum għal ġimagħtejn) f'individwi adulti seronegattivi għal HIV b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A; n=6) jew moderat (Child-Pugh B; n=6). Imqabbel ma' individwi ta' kontroll b'funzjoni normali tal-fwied, l-AUC u C_{max} ta' nelfinavir ma kienux differenti b'mod sinifikanti f'individwi b'indeboliment ħafif iżda żdiedu b'62 % u 22 %, rispettivament, f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

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

Waqt studji *in vitro,* kanali tal-potassju kardijaċi umani kklonati (hERG) kienu inibiti b'20 % f'konċentrazzjonijiet għolja ta' nelfinavir u ta' l-M8 li huwa l-metabolit attiv li huma madwar darba' sa ħames darbiet u sebgħin darba, rispettivament, 'il fuq mill-medja tal-livelli liberi terapewtiċi fil-bniedem. B'kuntrast ma' dan, l-ebda effetti li jissuġġerixxu t-titwil ta' l-intervall tal-QT ta' l-ECG ma kienu osservati f'doži simili fil-klieb jew f'tessut iżolat kardijaku. Ir-rilevanza klinika ta' din l-informazzjoni *in vitro* mhijiex magħrufa. Madankollu, ibbażat fuq informazzjoni minn prodotti li huma magħrufa li jtawwlu l-intervall tal-QT, imblokk ta' l-hERG ta' > 20 % jista' jkun klinikament rilevanti. Għalhekk, il-potenzjal tat-titwil tal-QT għandu jkun ikkunsidrat f'każi ta' doża eċċessiva (ara sezzjoni 4.9).

<u>*Tossiċità akuta u kronika:*</u> Studji dwar it-tossiċità akuta u kronika fil-ħalq saru fil-ġrieden (500 mg/kg/kuljum), fil-firien (sa 1,000 mg/kg/kuljum) u fix-xadini (sa 800 mg/kg/kuljum). Kien hemm żjieda fil-piżijiet tal-fwied u ipertrofija taċ-ċelluli tat-tirojde follikulari konnessa mad-doża fil-firien. Tnaqqis fil-piż u kondizzjoni ġenerali fiżika li tmur għall-agħar kienu osservati fix-xadini flimkien ma' evidenza ta' tossiċità gastro-intestinali.

<u>*Mutaġeniċità:*</u> Studji *in vitro* u *in vivo* bi u mingħajr l-attivazzjoni metabolika wrew li nelfinavir m'għandu l-ebda attività mutaġenika jew ġenotossika.

<u>*Karċinoġeneċità:*</u> Saru studji dwar il-karċinoġeniċità mill-ħalq li damu sentejn fil-firien u ġrieden. Fil-ġrieden l-għoti mill-ħalq sa 1000 mg/kg/kuljum ma wassal għal l-ebda evidenza ta' effett onkoġeniku. Fil-firien l-għoti ta' 1000 mg/kg/kuljum irriżulta fi żjieda f'inċidenzi ta' adenoma taċ-ċelluli tat-tirojde follikulari u karċinoma, meta mqabbla ma dawk tal-kontrolli. Espożizzjonijiet sistematiċi kienu minn 3 sa 4 darbiet iktar minn dawk ta' nies li ngħataw dożi terapewtiċi. L-għoti ta' 1000 mg/kg/kuljum irriżulta f'żjieda fl-inċidenza ta' adenoma taċ-ċelluli follikulari fit-tirojde. It-trattament kroniku b'nelfinavir tal-firien kien magħruf li jipproduċi effetti konsistenti ma' l-induzzjoni ta' enzimi, li ppredispona l-firien inma mhux il-bnedmin, għan-neoplażmi tat-tirojde. Il-piż ta' l-evidenza jindika li n-nelfinavir aktarx li ma jkunx karċinoġeniku fil-bniedem.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Kull pillola fiha dawn is-sustanzi mhux attivi li ġejjin:

Il-qalba tal-pillola:
Calcium silicate ,
Crospovidone,
Magnesium stearate,
Indigo carmine (E132) bħala trab.

Ir-rita tal-pillola:
Hypromellose,

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Glycerol triacetate.

6.2 Inkompatabilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Il-pilloli miksija b'rita ta' VIRACEPT huma pprovduti fi fliexken tal-plastik HDPE li fihom jew 270 jew 300 pillola, u għandhom tapp reżistenti għat-tfal li fihom inforor tal-polyethylene. Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. -DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/97/054/004 - EU/1/97/054/005

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Jannar 1998
Data ta' l-aħħar tiġdid: 23 ta' Jannar 2008

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

A. DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Prodott mediċinali li m għadux awtorizzat

A. DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

VIRACEPT 50 mg/g trab orali

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

VIRACEPT 250 mg pilloli miksija b'rita:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Il-Ġermanja

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

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 MINGĦAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OĦRA**

Pjan għall-Immaniġġjar tar-Riskju
L-MAH jikkommetti li jwettaq l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza ddettaljati fil-Pjan ta' Farmakoviġilanza kif miftiehem f'verżjoni 1, datata 30 ta' Lulju 2007 tal-Pjan għall-Immaniġġjar tar-Riskju (RMP) ippreżentat f'Module 1.8.2 ta' l-Applikazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kull aġġornament ta' l-RMP kif miftiehem mas-CHMP.

Skond il-Ġwida tas-CHMP fuq is-Sistemi għall-Immaniġġjar tar-Riskju għall-prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem, l-RMP aġġornata għandha tiġi sottomessa fl-istess ħin mar-Rapport Perjodiku ta' l-Aġġornament għas-Sigurtà (PSUR).

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jkun sottomess
- Meta tkun irċevuta informazzjoni ġdida li tista' tagħmel impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet ta' Sigurtà kurrenti, il-Pjan ta' Farmakoviġilanza jew attivitajiet ta' tnaqqis ta' riskju.
- F'60 ġurnata sa meta jrid tintlaħaq mira importanti (farmakoviġilanza jew tnaqqis ta' riskju)
- Fuq talba ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini

PSUR: Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq se jissottometti PSURs kull sena.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KLIEM STAMPAT FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 50 mg/g trab orali
Nelfinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Il-flixkun fiħ 144 g ta' trab orali. Kull gramma ta' trab orali fiha nelfinavir mesilate li jikkorrispondi għal 50 mg ta' nelfinavir.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll aspartame (E951) bħala sustanza li tagħti togħma ħelwa, sucrose palmitate, potassium, benna naturali u artifiċjali u kostitwenti oħra. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

144 g ta' Trab orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Tirrikostitwixxix fil-flixkun

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C
Aħżen fil-pakkett oriġinali

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/97/054/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

viracept 50 mg

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KLIEM STAMPAT FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 50 mg/g trab orali
Nelfinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull gramma ta' trab orali fiha 50 mg ta' nelfinavir (bħala mesilate).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll E951, sucrose palmitate, potassium.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

144 g

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Tirrikostruwixxix fil-flixkun

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C
Aħżen fil-pakkett oriġinali

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

'Logo'

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/97/054/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KLIEM STAMPAT FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 250 mg pilloli miksija b'rita
Nelfinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 292.25 mg ta' nelfinavir mesilate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' nelfinavir bħala bażi libera.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih wkoll is-sustanza li tagħti l-kulur indigocarmine (E132) u kostitwenti oħra.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

270 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Aħżen fil-pakkett oriġinali

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/01/097/054/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

viracept 250 mg

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KLIEM STAMPAT FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 250 mg pilloli miksija b'rita
Nelfinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' nelfinavir (bħala mesilate).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

270 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(JET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Aħżen fil-pakkett oriġinali

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

'Logo'

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/01/097/054/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KLIEM STAMPAT FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 250 mg pilloli miksija b'rita
Nelfinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 292.25 mg ta' nelfinavir mesilate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' nelfinavir bħala bażi libera.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih wkoll is-sustanza li tagħti l-kulur indigocarmine (E132) u kostitwenti oħra.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

300 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Aħżen fil-pakkett oriġinali

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/01/097/054/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

viracept 250 mg

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KLIEM STAMPAT FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

VIRACEPT 250 mg pilloli miksija b'rita
Nelfinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' nelfinavir (bħala mesilate).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

300 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Aħżen fil-pakkett oriġinali

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

'Logo'

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/01/097/054/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGĦRIF: INFORMAZZJONI GĦAL MIN QED JAGĦMEL UŻU MINNU

VIRACEPT 50 mg/g trab orali
Nelfinavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tieħu din il-mediċina.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa taqrah
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek
- Din il-mediċina ġiet mogħtija għall-użu personali tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed 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-ispiżjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Viracept u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tieħu Viracept
3. Kif għandek tieħu Viracept
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Viracept
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU VIRACEPT U GĦALXIEX JINTUŻA

X'inhu Viracept
Viracept fih mediċina msejħa nelfinavir, li hija 'inibitur tal-protease'. Jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejjħa 'anti-retrovirali'.

Għalxiex jintuża Viracept
Viracept jintuża flimkien ma' mediċini 'anti-retrovirali' oħra biex:
- Jaħdem kontra l-Vajrus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jgħin inaqqas in-numru ta' partiċelli ta' l-HIV fid-demm tiegħek.
- Iżid in-numru ta' ċertu ċelluli fid-demm tiegħek li jgħinu jiġġieldu infezzjoni. Dawn huma msejjħa ċelluli bojod tad-demm CD4. Il-kwantità tagħhom tonqos b'mod partikolari meta jkollok infezzjoni ta' l-HIV. Dan jista' jwassal għall-riskju akbar ta' ħafna tipi ta' infezzjonijiet.

Viracept mhux kura għall-infezzjoni ta' l-HIV. Jista' jkompli jkollok infezzjonijiet jew mard ieħor minħabba l-HIV tiegħek. Kura b'Viracept ma twaqqfekx milli tagħti l-HIV lill-oħrajn permezz ta' kuntatt mad-demm jew kuntatt sesswali. Għalhekk meta tkun qed tieħu Viracept għandek tibqa' tieħu prekawzjonijiet xierqa biex tevita li tgħaddi l-vajrus lill-oħrajn.

2. QABEL MA TIEĦU VIRACEPT

Tieħux Viracept jekk:
- Inti allerġiku/a (tbati minn sensittività eċċessiva) għal nelfinavir jew sustanzi oħra ta' nelfinavir (mniżżla f'Sezzjoni 6 'Aktar Tagħrif').
- Qed tieħu xi wieħed mill-mediċini mniżżla fl-ewwel parti ta' Sezzjoni 2 'Meta tieħu mediċini oħra', 'Tieħux Viracept'.

Tieħux Viracept jekk xi wieħed minn ta' fuq japplika għalik.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Oqgħod attent ħafna b'Viracept
Iċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept jekk:
- Għandek problemi fil-kliewi.
- Għandek zokkor għoli fid-demm (dijabete).
- Għandek problema rari tad-demm li tintiret imsejjħa 'emofilja'.
- Għandek mard tal-fwied ikkawżat minn epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jagħmel testijiet regolari tad-demm.

Jekk xi wieħed minn ta' fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept.

Pazjenti b'mard tal-fwied
Pazjenti b'epatite kronika B jew C u ttrattati b'mediċini anti-retrovirali huma f'riskju miżjud għall-effetti mhux mixtieqa serji u potenzjalment fatali tal-fwied u jista' jkollhom bżonn ta' testijiet tad-demm għall-kontroll tal-funzjoni tal-fwied. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek passat ta' mard tal-fwied.

Xaħam fil-ġisem
Terapija anti-retrovirali kombinata tista' tikkawża bidliet fil-forma tal-ġisem minħabba bidliet fid-distribuzzjoni tax-xaħam. Dawn jistgħu jinkludu telf ta' xaħam mir-riġlejn, dirgħajn u wiċċ, żjieda ta' xaħam fl-addome (żaqq) u organi interni oħra, tkabbir tas-sider u għoqiedi tax-xaħam fuq il-parti ta' wara ta' l-għonq ('buffalo hump'). Il-kawża u l-effetti fit-tul fuq is-saħħa ta' dawn il-kundizzjonijiet għandhom mhux magħrufa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tinnota bidliet fix-xaħam tal-ġisem.

Sinjali ta' infezzjonijiet minn qabel
F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV u b'passat ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jseħħu sinjali u sintomi ta' infjammazjoni minn infezzjonijiet ta' qabel fil-wara li tinbeda kura kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jġiegħel lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinnota bidla fil-kondizzjoni preċedenti tat-tirojde tiegħek jew fil-marda awtoimmuni hekk kif tinbeda l-kura għandek tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa maħsub li t-titjib fis-sistema immuni tal-ġisem eżatt wara l-kura tal-infezzjoni tal-HIV jista' jibdel is-sintomi ta' mard awtoimmuni ieħor.

Marda ta' l-għadam (osteonekrosi)
Xi pazjenti li jieħdu terapija anti-retrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjaħ osteonekrosi (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkawżat minn telf fil-provvista ta' demm lill-għadam). Uħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda jistgħu jinkludu fost l-oħrajn it-tul ta' terapija anti-retrovirali kombinata, l-użu ta' kortikoserojdi, konsum ta' l-alkoħol, immunosoppressjoni severa u indiċi tal-massa tal-ġisem għoli. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija, weġgħat u uġigħ fil-ġogi (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa u spalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Meta tieħu mediċini oħra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta jew mediċini magħmula mill-ħxejjex. Dan huwa peress li Viracept jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu ċertu mediċini. Barra dan, ċertu mediċini oħra jistgħu jaffettwaw l-mod kif jaħdem Viracept.

Tieħux Viracept u għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
- Mediċini magħmula minn ergot bħal cabergoline, ergotamine jew lisuride (għall-marda ta' Parkinson jew emigranja)
- Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St. John's Wort (għad-depressjoni jew biex itejjbu il-burdata tiegħek)
- Rifampicin (għat-tuberkulosi (TB).
- Terfenadine jew astemizole (għall-allerġija)

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- Pimozide (użat għall-problemi ta' saħħa mentali)
- Amiodarone jew quinidine (għall-kura ta' taħbit tal-qalb irregolari)
- Phenobarbital jew carbamazepine (għall-aċċessjonijiet jew epilessija)
- Triazolam jew midazolam orali meħuda mill-ħalq (għall-ansjetà jew biex jgħinuk torqod)
- Cisapride (għall-ħruq ta' stonku jew problemi tas-sistema diġestiva tiegħek)
- Omeprazole (għall-ulċeri fl-istonku jew fil-musrana)
- Alfuzosin (għall-iperplasija beninna tal-prostata (BPH)
- Sildenafil (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH)
- Simvastatin jew lovastatin (biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm)

Tieħux Viracept u għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik. Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
- Xi mediċina oħra għall-infezzjoni ta' l-HIV bħal ritonavir, indinavir, saquinavir u delavirdine, amprenavir, efavirenz jew nevirapine
- Kontraċettivi orali (il-pillola kontraċettiva). Viracept jista' jwaqqaf il-pillola kontraċettiva mill-taħdem, għalhekk għandek tuża metodi ta' kontraċezzjoni oħra (bħal kondoms) waqt li qed tieħu Viracept
- Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal bepridil (għall-problemi fil-qalb)
- Mediċini immunosoppressivi bħal tacrolimus jew ciclosporin
- Mediċini li jnaqqsu l-aċidu ta' l-istonku bħal lansoprazole
- Fluticasone (għal *hay fever*)
- Phenytoin (għall-aċċessjonijiet jew epilessija)
- Methadone (għad-dipendenza mill-mediċini)
- Sildenafil (biex tikseb jew iżżomm erezzjoni)
- Tadalafil (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH), jew biex ikollok jew iżżomm erezzjoni)
- Vardenafil (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH), jew biex ikollok jew iżżomm erezzjoni)
- Ketoconazole, itraconazole jew fluconazole (għall-infezzjonjiet ikkawżati mill-moffa)
- Rifabutin, erythromycin jew clarithromycin (għall-infezzjonijiet ikkawżati mill-batterja)
- Midazolam mogħti permezz ta' injezzjoni jew diazepam (għall-ansjetà jew biex jgħinuk torqod)
- Fluoxetine, paroxetine, imipramine, amitriptyline jew trazodone (għad-depressjoni)
- Atorvastatin jew statins oħra (biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm)
- Salmeterol (għall-asżma jew marda ostruttiva kronika tal-pulmun (COPD)
- Warfarin (biex inaqqas il-possibbiltà ta' emboli tad-demm fil-ġisem tiegħek)
- Colchicine (għall-irkadar tal-gotta jew deni Mediterranju)
- Bosentan (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH)

Jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept.

Meta tieħu Viracept ma' l-ikel u max-xorb:
Ħu Viracept ma' ikla. Dan jgħin lill-ġismek jieħu l-benefiċċju kollu mill-mediċina tiegħek**.**

Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ
- Jekk inti tqila jew qed tippjana biex toħroġ tqila, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Viracept.
- Treddax waqt li qed tieħu Viracept għax l-HIV jista' jgħaddi lit-tarbija.
- Viracept jista' jwaqqaf il-konraċettivi orali (il-pillola kontraċettiva) milli jaħdmu, għalhekk għandek tuża metodi kontraċettivi oħra (bħal kondoms) waqt li qed tieħu Viracept.
- Saqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għall-parir qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Viracept mhux probabbli li jkollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew tuża xi għodda jew magni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Viracept

- Din il-mediċina fiha sucrose, li huwa tip ta' zokkor. Jekk it-tabib tiegħek qallek li ma tistax tittollera jew tiddigerixxi xi zokkrijiet (għandek intolleranza għal xi zokkrijiet), kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Kull doża fiha sa 5.9 milligrammi ta' sucrose, li għandu jittieħed f'kunsiderazzjoni f'pazjenti b'dijabete mellitus.
- Din il-mediċina fiha aspartame, li huwa sorsi ta' phenylalanine. Dan jista' jkun ta' ħsara għall-persuni li għandhom phenylketonuria.
- Din il-mediċina hija essenzjalment 'mingħajr potassium' peress li fiha inqas minn 1 mmol (39 milligramma) ta' potassium f'kull doża.

Jekk xi wieħed minn ta' fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept.

3. KIF GĦANDEK TIEĦU VIRACEPT

Dejjem għandek tieħu Viracept skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-dożi tas-soltu huma deskritti hawn taħt. Segwi l-istruzzjonijiet b'attenzjoni biex tikseb l-aħjar benefiċċju minn Viracept.

Trab Viracept huwa għall-persuni li ma jistgħux jieħdu pilloli. Pilloli Viracept ġeneralment huma rrakkomandati għall-adulti u tfal akbar. Pilloli Viracept jistgħu jittieħdu minflok it-trab orali għal tfal iżgħar li jistgħu jieħdu l-pilloli. Jekk trid tieħu l-pilloli minflok, jekk jogħġbok ara l-Fuljett ta' Tagħrif għall-pilloli Viracept 250 mg.

Kif tipprepara Viracept

Żewġ kuċċarini għall-kejl huma pprovduti fil-kaxxa tal-mediċina:

- Kuċċarina bajda ta' ġramma waħda (1g).
- Kuċċarina blu ta' 5 grammi (5g).

Kejjel kuċċarina minsuħa ta' trab. Tista' tuża l-manku tat-tieni kuċċarina biex tneħħi t-trab żejjed u tagħmel il-kuċċarina livell (ara l-istampa isfel).



- Tista' tħallat it-trab ma' ammont żgħir ta' ilma, ħalib, trab tal-ħalib għat-trabi, trab tas-sojja, ħalib tas-sojja, supplimenti tad-dieta, jew pudina.
- Jekk tħallat it-trab, u ma teħdux minnufih, tista' taħżnu sa 6 sigħat ġo friġġ.
- Tħallatx it-trab ma' meraq tal-larinġ, zalza tat-tuffieħ jew likwidu jew ikel aċiduż ieħor. Dan jista' jagħti togħma morra lill-mediċina tiegħek.
- Iżżidx likwidu mat-trab fil-kontenitur oriġinali tiegħu

Meta tieħu din il-mediċina

- **Ħu Viracept ma' ikla. Dan jgħin lill-ġismek jieħu l-benefiċċju kollu mill-mediċina tiegħek.**
- Ħu t-taħlita kollha li tagħmel kull darba. Dan jiżgura li tieħu l-ammont it-tajjeb tal-mediċina tiegħek.
- Ħu d-doża kollha tiegħek fil-ħin it-tajjeb kuljum. Dan jgħin biex il-mediċna tiegħek taħdem bl-aħjar mod possibbli.
- Tieqafx tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Kemm għandek tieħu

Adulti u tfal akbar minn 13-il sena

Trab ta' Viracept jista' jittieħed darbtejn jew tliet darbiet kuljum ma' ikla. Tabella 1 isfel turi d-doża tas-soltu.

Tabella 1

Doża li għandha tittieħed mill-adulti u tfal akbar minn 13-il sena			
Kemm il-darba tieħdu	Numru ta' kuċċarini Kuċċarina Blu (5 g)	Kuċċarina Bajda (1 g)	Kemm tieħu kull darba (bħala grammi)
Darbtejn kuljum	5	-	25 g
Tliet darbiet kuljum	3	-	15 g

Tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena

Għal tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena, id-doża irrakkomandata ta' trab ta' Viracept hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tagħhom. Inti se tagħti l-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek darbtejn jew tliet darbiet kuljum ma' ikla.

Il-metodi differenti huma mniżżla f'tabelli separati isfel:

- **Tabella 2:** jekk tagħti l-mediċina **darbtejn kuljum**, inti ser tagħti 50-55 mg nelfinavir għal kull kg ta' piz tal-ġisem kull darba.
- **Tabella 3:** jekk tagħti l-mediċina **tliet darbiet kuljum**, inti ser tagħti 25-35 mg nelfinavir għal kull kg ta' piz tal-ġisem kull darba.

Tabella 2

Doża li għandha tingħata darbtejn kuljum lit-tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena				
<u>Piż tal-ġisem</u> tat-tifel/tifla tiegħek	Numru ta' kuċċarini <u>Kuċċarina Blu</u> (5 g)		Kuċċarina Bajda (1 g)	Kemm tieħu kull darba (bħala grammi)
7.5 sa 8.5 kg	1	flimkien ma'	3	8 g
8.5 sa 10.5 kg	2		-	10 g
10.5 sa 12 kg	2	flimkien ma'	2	12 g
12 sa 14 kg	2	flimkien ma'	4	14 g
14 sa 16 kg	3	flimkien ma'	1	16 g
16 sa 18 kg	3	flimkien ma'	3	18 g
18 sa 22 kg	4	flimkien ma'	1	21 g
'l fuq minn 22 kg	5		-	25 g

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 3

Doża li tingħata tliet darbiet kuljum lit-tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena			
Piż tal-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek	Numru ta' kuċċarini		Kemm tieħu kull darba (bħala grammi)
	Kuċċarina Blu (5 g)	Kuċċarina Bajda (1 g)	
7.5 sa 8.5 kg	1		5 g
8.5 sa 10.5 kg	1	flimkien ma' 1	6 g
10.5 sa 12 kg	1	flimkien ma' 2	7 g
12 sa 14 kg	1	flimkien ma' 3	8 g
14 sa 16 kg	2		10 g
16 sa 18 kg	2	flimkien ma' 1	11 g
18 sa 22 kg	2	flimkien ma' 3	13 g
'l fuq minn 22 kg	3		15 g

Jekk tieħu aktar Viracept milli suppost
Jekk tieħu aktar Viracept milli suppost, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek. Fost affarijiet oħrajn, dożi għolja ħafna ta' Viracept jistgħu jikkawżaw problemi fir-ritmu tal-qalb.

Jekk tinsa tieħu Viracept
Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar
- Madankollu jekk ikun kważi il-ħin għad-doża li jmiss tiegħek, aqbeż id-doża li tkun insejt.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Viracept
Tieqafx tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Ħu d-dożi kollha tiegħek fil-ħin it-tajjeb kuljum. Dan jgħin biex il-mediċna tiegħek taħdem bl-aħjar mod possibbli.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bħal kull mediċini oħra, Viracept jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-mediċina.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Reazzjonijiet allerġiċi.** Is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, deni, ħakk, nefħa fil-wiċċ u raxx tal-ġilda li xi kultant jifforma l-infafet.
- **Żjieda ta' fsada jekk għandek emofilja.** Jekk għandek emofilja tat-tip A jew B, f'każijiet rari il-fsada tista' tiżdied.
- **Marda ta' l-għadam (osteonekrosi).** Is-sinjali jistgħu jinkludu ebusija, weġgħat u uġigħ fil-ġogi (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa u spalla) u diffikultà fil-movimenti. Xi pazjenti li jieħdu terapija anti-retrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam msejjħa osteonekrosi (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkawżat minn telf fil-provista ta' demm lill-għadam).
- **Infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV u b'passat ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jseħħu sinjali u sintomi ta' infjammazjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit wara li tinbeda kura kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jġiegħel lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji.

Jekk tinnota xi waħda mill-effetti msemmija fuq, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Effetti sekondarji possibbli oħra, fejn għandek tkellem lit-tabib tiegħek
Jekk ikollok xi effetti sekondarji msemmija f'din il-lista, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji mhux imnizzla f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

Komuni ħafna (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- Dijarea.

Komuni (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 10):
- Raxx.
- Gass.
- Tħossok ma tiflaħx.
- Numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demm li tiġġieled l-infezzjonijiet (newtrofili).
- Riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demm li jkejjlu kemm qed jaħdmu sew il-fwied u l-muskoli tiegħek.

Mhux komuni (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 100):
- Rimettar.
- Pankrejatite. Is-sinjali jinkludu uġigħ qawwi fl-istonku tiegħek li jimxi għal dahrek.
- Terapija anti-retrovirali kombinata tista' tikkawża bidliet fil-forma tal-ġisem minħabba bidliet fid-distribuzzjoni tax-xaħam. Dawn jistgħu jinkludu telf ta' xaħam mir-riġlejn, dirgħajn u wiċċ, żjieda ta' xaħam fl-addome (żaqq) u organi interni oħra, tkabbir tas-sider u għoqiedi tax-xaħam fuq il-parti ta' wara ta' l-għonq ('buffalo hump'). Il-kawża u l-effetti fit-tul ta' dawn il-kundizzjonijiet għandhom mhux magħrufa.

Rari (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 1000):
- Ġilda jew għajnejn sofor. Dan jista' jkun sinjal ta' problem fil-fwied bħal epatite jew suffejra.
- Forma severa ta' raxx (eritema multiforme).
- Nefħa fiż-żaqq (addome).
- Zokkor fid-demm għoli (dijabete) jew irkadar tad-dijabete.
- Kien hemm rapporti rari ta' uġigħ fil-muskoli, sensittività jew dgħjufija, speċjalment b'terapija anti-retrovirali kombinata inkluż inibituri ta' protease u analogi ta' nucleoside. F'okkażjonijiet rari dawn il-problemi fil-muskoli kienu serji u kkawżaw deġenerazzjoni tal-muskoli (rabdomijolisi).

Effetti sekondarja oħra li ġew irrapportati wkoll:
- Terapija anti-retrovirali kombinata tista' tikkawża wkoll żjieda fil-lactic acid u zokkor fid-demm, iperlipemija (żjieda ta' xaħam fid-demm) u reżistenza għall-insulina.
- Numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija).
- Marda tal-pulmun (pnewmonja).
- Każijiet ta' dijabete mellitus jew żjieda fil-livelli taż-żokkor fid-demm kienu irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu din il-kura jew inibitur ta' protease ieħor.

Effetti sekondarji fit-tfal
Madwar 400 tifel/a (b'età minn 0 sa 13-il sena) irċevew Viracept fi provi kliniċi. L-effetti sekondarji li dehru fit-tfal huma simili għal dawk li dehru fl-adulti. L-effett sekondarju rrapportat b'mod l-aktar komuni fit-tfal huwa dijarea. L-effetti sekondarji wasslu għal waqfien tat-teħid ta' Viracept f'każijiet rari biss.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

5. KIF TAĦŻEN VIRACEPT

- Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali.
- Is-soluzzjoni mħallta tista' tinħażen fi friġġ għal mhux aktar minn 6 sigħat.

6. AKTAR TAGĦRIF

X'fih Viracept

- Is-sustanza attiva f'Viracept hija nelfinavir. Kull gramma ta' trab orali fiha ammont ta' nelfinavir mesilate li jagħti 50 mg ta' nelfinavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, maltodextrin, dibasic potassium phosphate, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, aspartame (E951), sucrose palmitate u benna naturali u artifiċjali.

mmol**Id-Dehra ta' Viraceptu l-kontenuti tal-pakkett:**
Viracept 50 mg/g trab orali huwa trab abjad sa abjad maħmuġ. Jiġi pprovdut fi flexken tal-plastik b'għotjien tal-plastik reżistenti għat-tfal. Kull flixkun fih 144 gramma ta' trab u huwa pprovdut b'kuċċarina ta' gramma waħda (bajda) u ta' 5 grammi (blu).

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

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta
(Ara Renju Unit)

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 – 22 25 12 00

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Nederland
Roche Nederland B.V
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Prodott mediċinali li m għadux awtorizzat

Din fuljett kien approvat l-aħħar fit-

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/. Hemm ukoll *links* għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

FULJETT TA' TAGĦRIF: INFORMAZZJONI GĦAL MIN QED JAGĦMEL UŻU MINNU

VIRACEPT 250 pilloli miksija b'rita
Nelfinavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tieħu din il-mediċina.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa taqrah
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek
- Din il-mediċina ġiet mogħtija għall-użu personali tiegħek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed 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-ispiżjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Viracept u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tieħu Viracept
3. Kif għandek tieħu Viracept
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Viracept
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU VIRACEPT U GĦALXIEX JINTUŻA

X'inhu Viracept
Viracept fih mediċina msejħa nelfinavir, li hija 'inibitur tal-protease'. Jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejjħa 'anti-retrovirali'.

Għalxiex jintuża Viracept
Viracept jintuża flimkien ma' mediċini 'anti-retrovirali' oħra biex:
- Jaħdem kontra l-Vajrus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jgħin inaqqas in-numru ta' partiċelli ta' l-HIV fid-demm tiegħek.
- Iżid in-numru ta' ċertu ċelluli fid-demm tiegħek li jgħinu jiġġieldu infezzjoni. Dawn huma msejjħa ċelluli bojod tad-demm CD4. Il-kwantità tagħhom tonqos b'mod partikolari meta jkollok infezzjoni ta' l-HIV. Dan jista' jwassal għall-riskju akbar ta' ħafna tipi ta' infezzjonijiet.

Viracept mhux kura għall-infezzjoni ta' l-HIV. Jista' jkompli jkollok infezzjonijiet jew mard ieħor minħabba l-HIV tiegħek. Kura b'Viracept ma twaqqfekx milli tagħti l-HIV lill-oħrajn permezz ta' kuntatt mad-demm jew kuntatt sesswali. Għalhekk meta tkun qed tieħu Viracept għandek tibqa' tieħu prekawzjonijiet xierqa biex tevita li tgħaddi l-vajrus lill-oħrajn.

2. QABEL MA TIEĦU VIRACEPT

Tieħux Viracept jekk:
- Inti allerġiku/a (tbati minn sensittività eċċessiva) għal nelfinavir jew sustanzi oħra ta' nelfinavir (mniżżla f'Sezzjoni 6 'Aktar Tagħrif' .
- Qed tieħu xi wieħed mill-mediċini mniżżla fl-ewwel parti ta' Sezzjoni 2 'Meta tieħu mediċini oħra', 'Tieħux Viracept'.Tieħux Viracept jekk xi wieħed minn ta' fuq japplika għalik.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Oqgħod attent ħafna b'Viracept
Iċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept jekk:
- Għandek problemi fil-kliewi.
- Għandek zokkor għoli fid-demm (dijabete).
- Għandek problema rari tad-demm li tintiret imsejjħa 'emofilja'.
- Għandek mard tal-fwied ikkawżat minn epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq jagħmel testijiet regolari tad-demm.

Jekk xi wieħed minn ta' fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept.

Pazjenti b'mard tal-fwied
Pazjenti b'epatite kronika B jew C u ttrattati b'mediċini antiretrovirali huma f'riskju miżjud għall-effetti mhux mixtieqa serji u potenzjalment fatali tal-fwied u jista' jkollhom bżonn ta' testijiet tad-demm għall-kontroll tal-funzjoni tal-fwied. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek passat ta' mard tal-fwied.

Xaħam fil-ġisem
Terapija anti-retrovirali kombinata tista' tikkawża bidliet fil-forma tal-ġisem minħabba bidliet fid-distribuzzjoni tax-xaħam. Dawn jistgħu jinkludu telf ta' xaħam mir-riġlejn, dirgħajn u wiċċ, żjieda ta' xaħam fl-addome (żaqq) u organi interni oħra, tkabbir tas-sider u għoqiedi tax-xaħam fuq il-parti ta' wara ta' l-għonq ('buffalo hump'). Il-kawża u l-effetti fit-tul fuq is-saħħa ta' dawn il-kundizzjonijiet għandhom mhux magħrufa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tinnota bidliet fix-xaħam tal-ġisem.

Sinjali ta' infezzjonijiet minn qabel
F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV u b'passat ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jseħħu sinjali u sintomi ta' infjammazjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit wara li tinbeda kura kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jġiegħel lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinnota bidla fil-kondizzjoni preċedenti tat-tirojde tiegħek jew fil-marda awtoimmuni hekk kif tinbeda l-kura għandek tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa maħsub li t-titjib fis-sistema immuni tal-ġisem eżatt wara l-kura tal-infezzjoni tal-HIV jista' jibdel is-sintomi ta' mard awtoimmuni ieħor.

Marda ta' l-għadam (osteonekrosi)
Xi pazjenti li jieħdu terapija anti-retrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjaħ osteonekrosi (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkawżat minn telf fil-provvista ta' demm lill-għadam). Uħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda jistgħu jinkludu fost l-oħrajn it-tul ta' terapija anti-retrovirali kombinata, l-użu ta' kortikoserojdi, konsum ta' l-alkoħol, immunosoppressjoni severa u indiċi tal-massa tal-ġisem għoli. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija, wegħat u uġigħ fil-ġogi (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa u spalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Meta tieħu mediċini oħra
Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta jew mediċini magħmula mill-ħxejjex. Dan huwa peress li Viracept jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu ċertu mediċini. Barra dan, ċertu mediċini oħra jistgħu jaffettwaw l-mod kif jaħdem Viracept.

Tieħux Viracept u għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
- Mediċini magħmula minn ergot bħal cabergoline, ergotamine jew lisuride (għall-marda ta' Parkinson jew emigranja)
- Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St. John's Wort (għad-depressjoni jew biex itejjbu il-burdata tiegħek)
- Rifampicin (għat-tuberkulosi (TB)
- Terfenadine jew astemizole (għall-allerġija)

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- Pimozide (użat għall-problemi ta' saħħa mentali)
- Amiodarone jew quinidine (għall-kura ta' taħbit tal-qalb irregolari)
- Phenobarbital jew carbamazepine (għall-aċċessjonijiet jew epilessija)
- Triazolam jew midazolam orali meħud mill-ħalq (għall-ansjetà jew biex jgħinuk torqod)
- Cisapride (għall-ħruq ta' stonku jew problemi tas-sistema diġestiva tiegħek)
- Omeprazole (għall-ulċeri fl-istonku jew fil-musrana)
- Alfuzosin (għall-iperplasija beninna tal-prostata (BPH)
- Sildenafil (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH)
- Simvastatin jew lovastatin (biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm)

Tieħux Viracept u għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik. Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
- Xi mediċina oħra għall-infezzjoni ta' l-HIV bħal ritonavir, indinavir, saquinavir u delavirdine, amprenavir, efavirenz jew nevirapine
- Kontraċettivi orali (il-pillola kontraċettiva). Viracept jista' jwaqqaf il-pillola kontraċettiva mill-taħdem, għalhekk għandek tuża metodi ta' kontraċezzjoni oħra (bħal kondoms) waqt li qed tieħu Viracept
- Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal bepridil (għall-problemi fil-qalb)
- Mediċini immunosoppressivi bħal tacrolimus jew ciclosporin
- Mediċini li jnaqqsu l-aċidu ta' l-istonku bħal lansoprazole
- Fluticasone (għal *hay fever*)
- Phenytoin (għall-aċċessjonijiet jew epilessija)
- Methadone (għad-dipendenza mill-mediċini)
- Sildenafil (biex tikseb jew iżżomm erezzjoni)
- Tadalafil (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH), jew biex ikollok jew iżżomm erezzjoni)
- Vardenafil (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH), jew biex ikollok jew iżżomm erezzjoni)
- Ketoconazole, itraconazole jew fluconazole (għall-infezzjonjiet ikkawżati mill-moffa)
- Rifabutin, erythromycin jew clarithromycin (għall-infezzjonijiet ikkawżati mill-batterja)
- Midazolam mogħti permezz ta' injezzjoni jew diazepam (għall-ansjetà jew biex jgħinuk torqod)
- Fluoxetine, paroxetine, imipramine, amitriptyline jew trazodone (għad-depressjoni)
- Atorvastatin jew statini oħra (biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm)
- Salmeterol (għall-asżma jew marda ostruttiva kronika tal-pulmun (COPD)
- Warfarin (biex inaqqas il-possibbiltà ta' emboli tad-demm fil-ġisem tiegħek)
- Colchicine (għall-irkadar tal-gotta jew deni Mediterranju)
- Bosentan (għall-pressjoni pulmonari arterjali għolja (PAH)

Jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Viracept.

Meta tieħu Viracept ma' l-ikel u max-xorb
Ħu Viracept ma' ikla. Dan jgħin lill-ġismek jieħu l-benefiċċju kollu mill-mediċina tiegħek**.**

Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ
- Jekk inti tqila jew qed tippjana biex toħroġ tqila, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Viracept.
- Treddax waqt li qed tieħu Viracept għax l-HIV jista' jgħaddi lit-tarbija.
- Viracept jista' jwaqqaf il-konraċettivi orali (il-pillola kontraċettiva) milli jaħdmu, għalhekk għandek tuża metodi kontraċettivi oħra (bħal kondoms) waqt li qed tieħu Viracept.
- Saqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għall-parir qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Viracept mhux probabbli li jkollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew tuża xi għodda jew magni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

3. KIF GĦANDEK TIEĦU VIRACEPT

Dejjem għandek tieħu Viracept skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-doża tas-soltu huma deskritti hawn taħt. Segwi l-istruzzjonijiet b'attenzjoni biex tikseb l-aħjar benefiċċju minn Viracept.
Il-pilloli Viracept għandhom jittieħdu mill-ħalq. Għandhom jinbelgħu sħaħ u għandhom jittieħdu ma' ikla. Għall-adulti jew tfal li ma jistgħux jieħdu pilloli, il-pilloli Viracept jistgħu jitpoġġew fl-ilma u jittieħdu kif ġej:

- Poġġi l-pilloli f'nofs tazza ilma u ħawwad b'kuċċarina.
- Ladarba l-pillola tinħall, ħawwad il-likwidu blu imdardar sewwa u ħudu minnufih.
- Laħlaħ it-tazza b'nofs tazza ilma u ixrob dan l-ilma biex tiżgura li ttieħdet id-doża kollha.

Ikel jew meraq aċiduż (eż. meraq tal-larinġ, meraq tat-tuffieħ jew zalza tat-tuffieħ) mhux irrakkomandati li jittieħdu flimkien ma' VIRACEPT, għax flimkien jistgħu jagħtu togħma morra.

B'mod alternattiv, jista' jintuża Viracept 50 mg/g trab orali. Jekk trid tieħu t-trab minflok, jekk jogħġbok ara l-Fuljett ta' Tagħrif għal Viracept 50 mg/g trab orali.

Meta tieħu din il-mediċina

- **Ħu Viracept ma' ikla. Dan jgħin lill-ġismek jieħu l-benefiċċju kollu mill-mediċina tiegħek.**
- Ħu d-dożi kollha tiegħek fil-ħin it-tajjeb kuljum. Dan jgħin biex il-mediċna tiegħek taħdem bl-aħjar mod possibbli.
- Tieqafx tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Kemm għandek tieħu

Adulti u tfal akbar minn 13-il sena

Pilloli Viracept jistgħu jittieħdu darbtejn jew tliet darbiet kuljum ma' ikla. Tabella 1 isfel turi d-dożi tas-soltu.

Tabella 1

Doża li għandha tittieħed mill-adulti u tfal akbar minn 13-il sena		
Kemm il-darba tieħdu	Numru ta' pilloli	Kemm tieħu kull darba (bħala milligrammi)
Darbtejn kuljum	5	1250 mg
Tliet darbiet kuljum	3	750 mg

Tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena
Għal tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena, id-doża rrakkomandata ta' pilloli Viracept hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tagħhom. Issorvelja b'attenzjoni ż-żjieda fil-piż tat-tifel/tifla tiegħek biex tiżgura li ttieħed id-doża xierqa totali ta' kuljum.

- Meta t-tifel/tifla tiegħek jiżnu 18-il kg jew aktar, tista' tipprovdi l-pilloli darbtejn jew tliet darbiet kuljum.
- Meta t-tifel/tifla tiegħek jiżnu 18-il kg jew inqas, għandek tipprovdi l-pilloli tliet darbiet kuljum.

Il-metodi differenti huma mniżżla f'tabelli separati isfel.

- **Tabella 2:** jekk tagħti l-mediċina **darbtejn kuljum** (għal tfal li jiżnu 18-il kg jew aktar), inti ser tagħti 50-55 mg nelfinavir għal kull kg ta' piz tal-ġisem kull darba.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- **Tabella 3:** jekk tagħti l-mediċina **tliet darbiet kuljum**, inti ser tagħti 25-35 mg nelfinavir għal kull kg ta' piz tal-ġisem kull darba, **ħlief għal tfal li jiżnu minn 10.5 sa 12-il kg, minn 12 sa 14-il kg u minn 18 sa 22 kg**. Dawn it-tfal se jingħataw numru differenti ta' pilloli ma' kull ikla. It-tabella turi wkoll in-numru totali rrakkomandat ta' pilloli Viracept li t-tfal se jingħata kuljum ibbażat fuq il-piż tagħhom.

Tabella 2

Doża li għandha tingħata **darbtejn kuljum** lil tfal b'età minn 3 snin sa 13-il sena li jiżnu aktar minn 18-il kg	
Piż tal-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek	Numru ta' pilloli
18 sa 22 kg	4
'l fuq minn 22 kg	5

Tabella 3

Doża li għandha tingħata **tliet darbiet kuljum** lil tfal b'eta minn 3 snin sa 13-il sena li jiżnu aktar minn 7.5 kg				
Piż tal-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek	Numru ta' pilloli rrakkomandat mogħtija ma' kull ikla			**Numru totali ta' pilloli kuljum**
	Numru ta' pilloli waqt il-kolazzjon	Numru ta' pilloli waqt l-ikla ta' nofsinhar	Numru ta' pilloli waqt l-ikla ta' filgħaxija	
7.5 sa 8.5 kg	1	1	1	**3**
8.5 sa 10.5 kg	1	1	1	**3**
10.5 sa 12-il kg*	**2**	**1**	**1**	**4**
12 sa 14-il kg*	**2**	**1**	**2**	**5**
14 sa 16-il kg	2	2	2	**6**
16 sa 18-il kg	2	2	2	**6**
18 sa 22 kg*	**3**	**2**	**2**	**7**
'l fuq minn 22 kg	3	3	3	**9**

*** Tfal b'dawn il-piżijiet se jingħataw numru disparu ta' pilloli matul il-ġurnata. It-tabib tiegħek għandu jissorvelja n-numru ta' partiċelli ta' HIV u n-numru ta' ċelluli bojod CD4 fid-demm tat-tifel/tifla tiegħek b'ex ligi assigurat li l-mediċina taħdem tajjeb kemm jista' jkun.**

Huwa importanti ħafna li n-numru korrett ta' pilloli jittieħdu f'kull doża. Għandek tissorvelja lit-tifel/tifla tiegħek biex tiżgura li n-numru rrakkomandat ta' pilloli jittieħed f'kull doża ma' ikliet, għal kull grupp ta' piż.

Jekk tieħu aktar Viracept milli suppost
Jekk tieħu aktar Viracept milli suppost, kellem lit-tabib, jew lill-ispiżjar tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Ħu l-pakkett tal-mediċina miegħek. Fost affarijiet oħrajn, dożi għolja ħafna ta' Viracept jistgħu jikkawżaw problemi fir-ritmu tal-qalb.

Jekk tinsa tieħu Viracept
Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar.
- Madankollu jekk ikun kważi il-ħin għad-doża li jmiss tiegħek, aqbeż id-doża li tkun insejt.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Jekk tieqaf tieħu Viracept
Tieqafx tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Ħu d-doża kollha tiegħek fil-ħin it-tajjeb kuljum. Dan jgħin biex il-mediċna tiegħek taħdem bl-aħjar mod possibbli.

4. EFFETTI OĦRA LI JISTGĦU JINĦASSU

Bħal kull mediċini oħra, Viracept jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-mediċina.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Reazzjonijiet allerġiċi.** Is-sinjali jistgħu jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, deni, ħakk, nefħa fil-wiċċ u raxx tal-ġilda li xi kultant jifforma l-infafet.
- **Żjieda ta' fsada jekk għandek emofilja.** Jekk għandek emofilja tat-tip A jew B, f'każijiet rari il-fsada tista' tiżdied.
- **Marda ta' l-għadam (osteonekrosi).** Is-sinjali jistgħu jinkludu ebusija, weġgħat u uġigħ fil-ġogi (speċjalment fil-ġenbejn, irkoppa u spalla) u diffikultà fil-movimenti. Xi pazjenti li jieħdu terapija anti-retrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonekrosi (mewt tat-tessut ta' l-għadam ikkawżat minn telf fil-provista ta' demm lil-għadam).
- **Infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-HIV u b'passat ta' infezzjoni opportunistika, jistgħu jseħħu sinjali u sintomi ta' infjammazjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit wara li tinbeda kura kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jġiegħel lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji.

Jekk tinnota xi waħda mill-effetti msemmija fuq, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji possibbli oħra, fejn għandek tkellem lit-tabib tiegħek
Jekk ikollok xi effetti sekondarji msemmija f'din il-lista, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji mhux imnizzla f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

Komuni ħafna (jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):
- Dijarea.

Komuni (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 10):
- Raxx.
- Gass.
- Tħossok ma tifaxx.
- Numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demm li tiġġieled l-infezzjonijiet (newtrofili).
- Riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demm li jkejjlu kemm qed jaħdmu sew il-fwied u l-muskoli tiegħek.

Mhux komuni (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 100):
- Rimettar.
- Pankrejatite. Is-sinjali jinkludu uġigħ qawwi fl-istonku tiegħek li jimxi għal daharek.
- Terapija anti-retrovirali kombinata tista' tikkawża bidliet fil-forma tal-ġisem minħabba bidliet fid-distribuzzjoni tax-xaħam. Dawn jistgħu jinkludu telf ta' xaħam mir-riġlejn, dirgħajn u wiċċ, żjieda ta' xaħam fl-addome (żaqq) u organi interni oħra, tkabbir tas-sider u għoqiedi tax-xaħam fuq il-parti ta' wara ta' l-għonq ('buffalo hump'). Il-kawża u l-effetti fit-tul ta' dawn il-kundizzjonijiet għandhom mhux magħrufa.

Rari (jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 1000):
- Ġilda jew għajnejn sofor. Dan jista' jkun sinjal ta' problem fil-fwied bħal epatite jew suffejra.
- Forma severa ta' raxx (eritema multiforme).
- Nefħa fiż-żaqq (addome).
- Zokkor fid-demm għoli (dijabete) jew irkadar tad-dijabete.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- Kien hemm rapporti rari ta' uġigħ fil-muskoli, sensittività jew dgħjufija, speċjalment b'terapija anti-retrovirali kombinata inkluż inibituri ta' protease u analogi ta' nucleoside. F'okkażjonijiet rari dawn il-problemi fil-muskoli kienu serji u kkawżaw deġenerazzjoni tal-muskoli (rabdomijolisi).

Effetti sekondarja oħra li ġew irrapportati wkoll:
- Terapija anti-retrovirali kombinata tista' tikkawża wkoll żjieda fil-lactic acid u zokkor fid-demm, iperlipemija (żjieda ta' xaħam fid-demm) u reżistenza għall-insulina.
- Numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija).
- Marda tal-pulmun (pnewmonja).
- Każijiet ta' dijabete mellitus jew żjieda fil-livelli taż-żokkor fid-demm kienu irrapportati f'pazjenti

  li kienu qed jirċievu din il-kura jew inibitur ta' protease ieħor.

Effetti sekondarji fit-tfal
Madwar 400 tifel/a (b'età minn 0 sa 13-il sena) irċevew Viracept fi provi kliniċi. L-effetti sekondarji li dehru fit-tfal huma simili għal dawk li dehru fl-adulti. L-effett sekondarju rrapportat b'mod l-aktar komuni fit-tfal huwa dijarea. L-effetti sekondarji wasslu għal waqfien tat-teħid ta' Viracept f'każijiet rari biss.

5. KIF TAĦŻEN VIRACEPT

- Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali.

6. AKTAR TAGĦRIF

X'fih Viracept
- Is-sustanza attiva f'Viracept hija nelfinavir. Kull pillola fiha 250 mg ta' nelfinavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma calcium silicate, crospovidone, magnesium stearate, indigo carmine (E132), bħala trab, hypromellose u glycerol triacetate.

Id-Dehra ta' Viracept u l-kontenuti tal-pakkett:
Viracept pilloli miksija b'rita huwa pprovdut fi fliexken tal-plastik, b'għotjien tal-plastik reżistenti għat-tfal. Kull flixkun fih 270 jew 300 pillola. Jista jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 – 22 25 72 00

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(Ara Renju Unit)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Prodott mediċinali li m għadux awtorizzat

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Din fuljett kien approvat l-aħħar fit-

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku ta’ l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/. Hemm ukoll *links* għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat