

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIRACEPT 50 mg/g перорален прах

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Бутилката съдържа 144 g перорален прах. Всеки грам от пероралния прах съдържа нелфинавир мезилат, еквивалентен на 50 mg нелфинавир (nelfinavir).

Помощни вещества:

- Съдържа захарозен палмитат: 10,0 mg на грам перорален прах. 10,0 mg захарозен палмитат, който е естер, теоретично са еквивалентни на максимално 5,9 mg напълно хидролизирана захароза.
- Съдържа аспартам (E951): 20,0 mg аспартам на грам перорален прах.
- Съдържа калий: 50,0 mg от калиев дихидрогенфосфат, еквивалентни на 22,5 mg калий на грам перорален прах.

Вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален прах

Бял до почти бял аморфен прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

VIRACEPT е показан при комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 години и по-големи, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1).

При пациенти, лекувани с протеазни инхибитори (ПИ), изборът на нелфинавир трябва да се основава на индивидуалните резултати от изследването на вирусната резистентност и предишното лечение.

Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с VIRACEPT трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

VIRACEPT се прилага перорално и трябва винаги да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Пациенти над 13 години: VIRACEPT 250 mg таблетки се препоръчват при възрастни и по-големи деца (вж. Кратката характеристика на продукта на VIRACEPT 250 mg таблетки).

Препоръчваната доза VIRACEPT 50 mg/g перорален прах при пациенти, които не могат да приемат таблетки, е **1250 mg два пъти дневно или 750 mg три пъти дневно**. Всички пациенти над 13 години трябва да приемат 5 равни сини лъжички от 5 g два пъти дневно **или** 3 равни сини лъжички от 5 g три пъти дневно. Ефикасността на схемата на лечение с приложение два пъти дневно в сравнение с приложение три пъти дневно е оценявана предимно при пациенти, нелекувани с ПИ (вж. точка 5.1).

Пациенти на възраст от 3 до 13 години: при деца се препоръчва лечението да започне с **50-55 mg/kg** два пъти дневно или в дозировка **25 - 35 mg/kg** телесно тегло, ако се прилага схема на лечение с приложение три пъти дневно. При деца, които могат да приемат таблетки, може да се приложи VIRACEPT таблетки вместо пероралния прах (вж. Кратката характеристика на продукта на VIRACEPT таблетки).

Препоръчаната доза VIRACEPT перорален прах при схема на лечение **два пъти дневно за деца на възраст от 3 до 13 години**, като се използва комбинация от бялата лъжичка от **1 грам** и синята от **5 грама**, е показана в следната таблица. Лекарят трябва да препоръча на пациента да използва дръжката на втората лъжичка, за да премахне излишното количество прах, и да се получи заравняване на праха.

Доза за приложение два пъти дневно при деца на възраст от 3 до 13 години			
Телесно тегло на пациента в kg	Синя лъжичка 5 грама	Бяла лъжичка 1 грам	Общо грама прах за една доза
7,5 до 8,5 kg	1	плюс 3	8 g
8,5 до 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 до 12 kg	2	плюс 2	12 g
12 до 14 kg	2	плюс 4	14 g
14 до 16 kg	3	плюс 1	16 g
16 до 18 kg	3	плюс 3	18 g
18 до 22 kg	4	плюс 1	21 g
над 22 kg	5		25 g

Препоръчаната доза VIRACEPT перорален прах за приложение **три пъти дневно за деца на възраст от 3 до 13 години**, като се използва комбинация от бялата лъжичка от **1 грам** и синята от **5 грама**, е показана в следната таблица. Лекарят трябва да препоръча на пациента да използва дръжката на втората лъжичка, за да премахне излишното количество прах, и да се получи заравняване на праха.

Доза, която трябва да се прилага три пъти дневно при деца на възраст от 3 до 13 години			
Телесно тегло на пациента в kg	Синя лъжичка 5 грама	Бяла лъжичка 1 грам	Общо грама прах за една доза
7,5 до 8,5 kg	1		5 g
8,5 до 10,5 kg	1	плюс 1	6 g
10,5 до 12 kg	1	плюс 2	7 g
12 до 14 kg	1	плюс 3	8 g
14 до 16 kg	2		10 g
16 до 18 kg	2	плюс 1	11 g
18 до 22 kg	2	плюс 3	13 g
над 22 kg	3		15 g

Пероралният прах може да бъде смесван с малко количество вода, мляко, хуманизирано мляко, соево хуманизирано мляко, соево мляко, хранителни добавки или пудинг. След като се смеси, трябва да се изконсумира цялото съдържание, за да се получи цялата доза. Ако сместа не се изконсумира веднага, тя трябва да се съхранява в хладилник, но съхранението не трябва да

превишава 6 часа. Не се препоръчва да се използват кисели храни или сок (напр. портокалов сок, ябълков сок или ябълков сос) в комбинация с VIRACEPT, защото комбинацията може да има горчив вкус. VIRACEPT прах за перорално приложение не трябва да се разтваря с вода в оригиналната си опаковка.

Бъбречно и чернодробно увреждане: няма данни, специфични за HIV положителни пациенти с бъбречно увреждане и поради това не могат да се направят специфични препоръки за дозиране (вж. точка 4.4). Нелфинавир основно се метаболизира и елиминира с помощта на черния дроб. Няма достатъчно данни от пациенти с чернодробно увреждане, и поради това не могат да се направят специфични препоръки за дозиране (вж. точка 5.2). Прилагането на VIRACEPT при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция трябва да става внимателно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества

Едновременно прилагане с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP3A4 [напр. терфенадин, астемизол, цизаприд, амиодарон, хинидин, пимозид, триазолам, перорално приложен мидазолам (за предпазни мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5), ерго-производни, ловастатин и симвастатин, алфузозин и силденафил, когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (за употребата на силденафил и други инхибитори на PDE-5 при пациенти с еректилна дисфункция, вж. точка 4.5)].

Мощни индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, фенобарбитал и карбамазепин) могат да понижат плазмените концентрации на нелфинавир.

Едновременното прилагане с рифампицин е противопоказано поради намаляване на експозицията на нелфинавир.

Лекарите не трябва да използват мощни индуктори на CYP 3A4 в комбинация с Viracept и трябва да преценят възможността от приемане на алтернативни лекарства, когато пациентът приема VIRACEPT (вж. точка 4.5).

Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не трябва да се прилагат по време на употреба на нелфинавир поради риск от понижаване на плазмените концентрации и намаление на клиничните ефекти на нелфинавир (вж. точка 4.5).

VIRACEPT не трябва да се прилага едновременно с омепразол поради намаляване на експозицията на нелфинавир и неговия активен метаболит М8 (терт-бутил хидрокси нелфинавир). Това може да доведе до загуба на вирусологичен отговор и евентуална резистентност към VIRACEPT (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

На пациентите трябва да се обясни, че VIRACEPT не лекува HIV инфекцията, че те може да продължат да развият инфекции или други болести, свързани с HIV заболяването и че не е доказано, че VIRACEPT намалява риска от предаване на HIV при полов контакт или чрез заразена кръв.

Синдром на имунна реактивация: При започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) на пациенти с HIV инфекция с тежък имунен дефицит може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни условни патогени, която да предизвика сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от началото на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценяват и, при необходимост, да се започне лечение.

Чернодробно заболяване: Безопасността и ефикасността на нелфинавир при пациенти със значими съпътстващи чернодробни увреждания не са установени. Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са подложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития. При едновременно антиретровирусно лечение на хепатит В или С, моля, направете справка и със съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да се проследяват съгласно обичайната практика. При данни за влошаване на чернодробното заболяване на такива пациенти трябва да се помисли за прекъсване или преустановяване на лечението. Употребата на нелфинавир при пациенти с умерено чернодробно увреждане не е изпитвана. При липсата на такива изпитвания трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на нелфинавир и/или повишаване на чернодробните ензими.

Пациенти с чернодробно увреждане не трябва да получават колхицин с VIRACEPT.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да търсят лекарски съвет, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Бъбречно увреждане: Тъй като нелфинавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е значими количества от него да се отстранят чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Поради това, при такива пациенти не са необходими специални предпазни мерки или коригиране на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане не трябва да получават колхицин с VIRACEPT.

Захарен диабет и хипергликемия: При пациенти, лекувани с ПИ, се съобщава за отключване на захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет. При някои от тези пациенти хипергликемията е била тежка, а в отделни случаи е била съпроводена и с кетоацидоза. Много пациенти са имали съпътстващи медицински състояния, някои от които са налагали лечение с лекарства, свързани с развитие на диабет или хипергликемия.

Пациенти с хемофилия: Има съобщения за по-често кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при хемофилици тип А и В, лекувани с ПИ. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. В повече от половината от докладваните случаи лечението с ПИ е продължило или е подновено след временно прекратяване. Предполага се причинно-следствена връзка, независимо че механизмът на действие не е изяснен. Поради това пациентите с хемофилия трябва да са информирани за възможността от по-често кървене.

Липодистрофия: Комбинираната антиретровирусна терапия при пациенти с HIV е била свързана с преразпределение на мастната тъкан (придобита липодистрофия). Късните последици от тези събития засега са неизвестни. Познанията относно механизма са непълни. Приема се хипотетична връзка между висцералната липоматоза и ПИ и липоатрофията и аналози на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ). По-висок риск от липодистрофия е бил свързан с индивидуални фактори, като по-напреднала възраст, и с фактори, характерни за лекарството, като по-продължително лечение с антиретровирусни средства и свързаните метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физическите белези на преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се има предвид измерване на серумните липиди на гладно и кръвната захар. Нарушенията на липидите трябва да се лекуват според клиничната необходимост (вж. точка 4.8).

Инхибитори на PDE5: особено внимание е необходимо, когато се предписват силденафил, тадалафил или варденафил за лечение на еректилна дисфункция при пациенти, получаващи VIRACEPT. Очаква се едновременното приложение на VIRACEPT с тези лекарствени продукти

да повиши техните концентрации и може да доведе до свързани с това нежелани събития, напр. хипотония, синкоп, промени в зрението и продължителна ерекция (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на силденафил, предписан за лечение на белодробна артериална хипертония, с VIRACEPT е противопоказана (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици): Инхибиторите на HMG-CoA редуктазата може да взаимодействат с протеазни инхибитори и да повишат риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Едновременната употреба на протеазни инхибитори с ловастатин или симвастатин е противопоказана. Други инхибитори на HMG-CoA редуктазата може също да взаимодействат с протеазни инхибитори и трябва да се използват внимателно.

Помощни вещества: VIRACEPT перорален прах съдържа аспартам (E951) като подсладител. Аспартам е източник на фенилаланин и, поради това, може да не е подходящ за лица с фенилкетонурия.

VIRACEPT перорален прах съдържа калий.

VIRACEPT перорален прах съдържа също и захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или дефицит на захараза-изомалтаза не трябва да приемат това лекарство.

Вижте точка 2 и 6.1 за допълнителна информация относно помощните вещества.

Едновременното приложение на салметерол с VIRACEPT не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, сърцебиене и синусова тахикардия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нелфинавир се метаболизира предимно чрез изоензимите CYP3A4 и CYP2C19 на цитохром P450 (вж. точка 5.2). Нелфинавир е също и инхибитор на CYP 3A4. Въз основа на *in vitro* данни, вероятността нелфинавир да инхибира други изоформи на цитохром P450 при концентрации в терапевтичните граници, е малка.

Комбиниране с други лекарствени продукти: Препоръчва се повишено внимание, когато VIRACEPT се прилага едновременно със средства, които са индуктори или инхибитори и/или субстрати на CYP3A4; подобни комбинации може да наложат коригиране на дозата (вж. също точки 4.3 и 4.8).

Субстрати на CYP3A4: Противопоказано е едновременното прилагане със следните средства, които са субстрати на CYP3A4 и които имат тесен терапевтичен прозорец: терфенадин, астемизол, пизаприд, амиодарон, хинидин, ерго-производни, пимозид, мидазолам за перорално приложение, триазолам, алфузозин и силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).

Очаква се едновременното прилагане на ПИ със силденафил да повиши значително концентрацията на силденафил и това може да доведе до повишаване на честотата на нежеланите събития, свързани със силденафил, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм.

При другите субстрати на CYP3A4 може да се наложи намаляване на дозата или да се обмисли алтернативно лечение (Таблица 1).

Едновременното прилагане на нелфинавир с флутиказон пропионат може да повиши плазмените концентрации на флутиказон пропионат. Трябва да се обмисли алтернативно лечение с лекарствени продукти, които не се метаболизират от CYP3A4, напр. беклометазон. Едновременното прилагане на тразодон и нелфинавир може да повиши плазмените концентрации на тразодон и трябва да се има предвид по-ниска доза на тразодон.

Едновременното прилагане на нелфинавир със симвастатин или ловастатин може да доведе до значимо повишение на плазмените концентрации на симвастатин и ловастатин и е

противопоказано (вж. точка 4.3). Трябва да се обмисли алтернативно лечение с лекарствени продукти, които не се метаболизират от CYP3A4, напр. правастатин или флувастатин. Други инхибитори на HMG-CoA редуктазата може също да взаимодействат с протеазни инхибитори и трябва да се използват внимателно.

Едновременното приложение на салметерол с VIRACEPT не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, сърцебиене и синусова тахикардия. Едновременното приложение на варфарин и VIRACEPT може да повлияе концентрациите на варфарин. Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да се проследява внимателно по време на лечението с VIRACEPT, особено когато се започва лечението.

Метаболитни ензимни индуктори: Мощните индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенобарбитал и карбамазепин) може да намалят плазмените концентрации на нелфинавир и едновременното им прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното прилагане с други средства, които индуцират CYP3A4 трябва да става с повишено внимание. Очаква се плазмените концентрации на мидазолам да бъдат значимо по-високи при перорално приложение на мидазолам и поради това той не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир. Мидазолам може да се прилага парентерално едновременно с нелфинавир в отделенията за интензивно лечение, за да се осигури стриктно клинично проследяване. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на мидазолам, ако се прилага повече от еднократна доза (Таблица 1).

Метаболитни ензимни инхибитори: При едновременно прилагане на нелфинавир с инхибитори на CYP2C19 (напр. флуконазол, флуоксетин, пароксетин, лансопразол, имипрамин, амитриптилин и диазепам) може да се очаква да се понижи превръщането на нелфинавир в неговия основен активен метаболит М8 (*терт-бутил* хидрокси нелфинавир), като едновременно се повишат плазмените нива на нелфинавир (вж. точка 5.2). Ограничените данни от клинични проучвания при пациенти, които получават един или повече от тези лекарствени продукти заедно с нелфинавир, не показват, че може да се очаква клинично значим ефект върху безопасността и ефикасността. Такъв ефект, обаче, не може да се изключи.

Взаимодействията на нелфинавир с избрани съединения, които описват влиянието на нелфинавир върху фармакокинетиката на едновременно прилаганото съединение и ефекта на други лекарства върху фармакокинетиката на нелфинавир, са изброени в Таблица 1.

Таблица 1: Взаимодействия и препоръки за дозиране с други лекарствени продукти

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
НИОТ		
		Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между нелфинавир и нуклеозидни аналози. Понастоящем няма данни за недостатъчна ефикасност на зидовудин върху ЦНС, която би имала връзка с умереното намаление на плазмените нива на зидовудин при едновременното му приложение с нелфинавир. Тъй като се препоръчва диданозин да се прилага на гладно, VIRACEPT трябва да се прилага (с храна) един час след или повече от 2 часа преди диданозин.
Протеазни инхибитори		
Ритонавир 500 mg еднократна доза (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно за 6 дни)	AUC на ритонавир ↔ C _{max} на ритонавир ↔ Концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.
Ритонавир 500 mg два пъти дневно, 3 дози (нелфинавир 750 mg еднократна доза)	Концентрациите на ритонавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 152 %	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.
Ритонавир 100 mg или 200 mg два пъти дневно (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно приложение сутрин)	Концентрациите на ритонавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 20 % AUC на метаболита M8 ↑ 74 %	Няма значими разлики между ниски дози ритонавир (100 или 200 mg два пъти дневно) по отношение на ефектите върху AUC на нелфинавир и M8.
Ритонавир 100 mg или 200 mg два пъти дневно (нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, приложение вечер)	Концентрациите на ритонавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 39 % AUC на метаболита M8 ↑ 86 %	Клиничното значение на тези данни не е установено.
Индинавир 800 mg еднократна доза (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно x 7 дни)	AUC на индинавир ↑ 51 % C _{max} на индинавир ↔	Безопасността на комбинацията индинавир + нелфинавир не е установена.
Индинавир 800 mg веднъж на 8 часа x 7 дни (нелфинавир 750 mg еднократна доза)	Концентрациите на нелфинавир не се измерват. AUC на индинавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 83 %	
Саквинавир 1200 mg еднократна доза (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно x 4 дни)	AUC на саквинавир ↑ 392 % Концентрациите на нелфинавир не се измерват.	
Саквинавир 1200 mg 3 пъти дневно (нелфинавир 750 mg еднократна доза)	Концентрациите на саквинавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 30 %	
Ампренавир 800 mg 3 пъти дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	AUC на ампренавир ↔ C _{min} на ампренавир ↑ 189 % AUC на нелфинавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Аналози на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ):		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	Ефавиренц AUC ↔ AUC на нелфинавир ↓ 20 %	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.
Делавирдин 400 mg 3 пъти дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	AUC на делавирдин ↓ 31 % AUC на нелфинавир ↑ 107 %	Безопасността на комбинацията не е установена; комбинацията не се препоръчва.
Невирапин		Не е необходимо коригиране на дозата, когато невирапин се прилага с нелфинавир
Антиинфекциозни средства		
Рифабутин 300 mg веднъж дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно) Рифабутин 150 mg веднъж дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	AUC на рифабутин ↑ 207 % AUC на нелфинавир ↓ 32 % AUC на рифабутин ↑ 83 % AUC на нелфинавир ↓ 23 %	Необходимо е намаляване на дозата на рифабутин до 150 mg веднъж дневно, когато нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно или 1250 mg 2 пъти дневно се прилага едновременно с рифабутин. Необходимо е намаление на дозата на рифабутин до 150 mg веднъж дневно, когато нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно или 1250 mg 2 пъти дневно се прилага едновременно с рифабутин.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно x 7 дни (нелфинавир 750 mg веднъж на 8 часа x 5-6 дни)	Концентрациите на рифампицин не се измерват. AUC на нелфинавир ↓ 82 %	Едновременната употреба на рифампицин с нелфинавир е противопоказана.
Кетоконазол	Концентрациите на кетоконазол не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 35 %	Едновременната употреба на нелфинавир и мощния инхибитор на CYP3A, кетоконазол, води до 35 % увеличение на плазмената AUC на нелфинавир. Промените в концентрациите на нелфинавир не се считат клинично значими и не е необходимо коригиране на дозата, когато кетоконазол и нелфинавир се прилагат едновременно.
Перорални контрацептиви		
17 α-етинил естрадиол 35 µg веднъж дневно x 15 дни (нелфинавир 750 mg веднъж на 8 часа x 7 дни)	AUC на етинил естрадиол ↓ 47 % Концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Контрацептиви с етинил естрадиол не трябва да се прилагат едновременно с нелфинавир. Трябва да се имат предвид алтернативни контрацептивни методи.
Норетиндрон 0,4 mg веднъж дневно x 15 дни (нелфинавир 750 mg веднъж на 8 часа x 7 дни)	AUC на норетиндрон ↓ 18 % Концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Контрацептиви с норетиндрон не трябва да се прилагат едновременно с нелфинавир. Трябва да се имат предвид алтернативни контрацептивни методи.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици)		
		Тъй като повишените концентрации на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата може да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с нелфинавир не се препоръчва.
Симвастатин или ловастатин (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно)	AUC на симвастатин ↑ 505 % AUC ↔ концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Комбинацията на симвастатин или ловастатин и нелфинавир е противопоказана (вж. противопоказания).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно)	AUC на аторвастатин ↑ 74 % AUC концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Метаболизмът на аторвастатин зависи в по-малка степен от CYP3A4. Когато се използва с нелфинавир, трябва да се прилага най-ниската възможна доза на аторвастатин.
Правастатин, флувастатин, розувастатин		Метаболизмът на правастатин и флувастатин не зависи от CYP3A4 и не се очакват взаимодействия с нелфинавир. Ако е показано лечение с инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с нелфинавир, се препоръчва употребата на правастатин или флувастатин. Розувастатин също може да се прилага с нелфинавир, но пациентите трябва да се проследяват.
Антиконвулсанти		
Фенитоин 300 mg веднъж дневно x 7 дни (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно x 14 дни)	AUC на фенитоин ↓ 29 % Свободен фенитоин ↓ 28 %	Не се препоръчва коригиране на дозата на нелфинавир. Нелфинавир може да предизвика намаление на AUC на фенитоин, поради това концентрациите на фенитоин трябва да се проследяват по време на едновременно приложение с нелфинавир.
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол 20 mg 2 пъти дневно x 4 дни, приложен 30 минути преди нелфинавир (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно x 4 дни)	Концентрациите на омепразол не се измерват. AUC на нелфинавир ↓ 36 % C _{max} на нелфинавир ↓ 37 % C _{min} на нелфинавир ↓ 39 % AUC на метаболита M8 ↓ 92 % C _{max} на метаболита M8 ↓ 89 % C _{min} на метаболита M8 ↓ 75 %	Омепразол не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир. Абсорбцията на нелфинавир може да се намали в случаи на повишаване на pH на стомаха, независимо от причината. Едновременното приложение на нелфинавир с омепразол може да доведе до загуба на вирусологичен отговор и поради това едновременната употреба е противопоказана. Препоръчва

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
		се повишено внимание, когато нелфинавир се прилага едновременно с други инхибитори на протонната помпа.
Седативни средства/анксиолитици		
Мидазолам	Не е провеждано изпитване на лекарствените взаимодействия при едновременно приложение на нелфинавир с бензодиазепини.	Мидазолам се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Едновременното приложение на мидазолам с нелфинавир може да предизвика силно повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Въз основа на данни от други инхибитори на CYP3A4, се очаква плазмените концентрации на мидазолам да бъдат значително по-високи, когато мидазолам се прилага перорално. Поради това нелфинавир не трябва да се прилага едновременно с мидазолам за перорално приложение. Ако нелфинавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се извърши в интензивно отделение (ИО) или при подобни условия, които осигуряват стриктно клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на респираторна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се помисли за коригиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.
Антагонисти на H1- рецепторите, 5-HT агонисти		
Терфенадин, астемизол, цизаприд	Нелфинавир повишава плазмените концентрации на терфенадин. Подобни взаимодействия може да се развият с астемизол и цизаприд.	Нелфинавир не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол или цизаприд поради възможност от сериозни и/или животозастрашаващи сърдечни аритмии.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Антагинисти на ендотелиновите рецептори		
Бозентан	Не е изследвано. Едновременната употреба на бозентан и нелфинавир може да повиши плазмените нива на бозентан.	Когато се прилага едновременно с нелфинавир, поносимостта на пациента към бозентан трябва да се проследява.
Аналгетици		
Метадон 80 mg $\pm$ 21 mg веднъж дневно за > 1 месец (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно x 8 дни)	AUC на метадон $\downarrow$ 47 %	Нито един от индивидите в това изпитване не е имал симптоми на отнемане, но поради фармакокинетичните промени трябва да се очаква, че някои пациенти, които получават тази комбинация, може да получат симптоми на отнемане и да се нуждаят от увеличение на дозата на метадон. AUC на метадон може да се намали, когато се прилага едновременно с нелфинавир; поради това може да е необходимо увеличение на дозата на метадон при едновременна употреба с нелфинавир.
Инхалаторни/назални стероиди		
Флутиказон	$\uparrow$ Флутиказон	Едновременното прилагане на флутиказон пропионат и VIRACEPT може да повиши плазмените концентрации на флутиказон пропионат. Да се прилага с повишено внимание. Да се обмислят алтернативни на флутиказон пропионат лекарствени продукти, които не се метаболизират от CYP3A4, напр. беклометазон, особено при продължителна употреба.
Антидепресанти		
Тразодон	$\uparrow$ Тразодон	Едновременното прилагане на тразодон и VIRACEPT може да повиши плазмените концентрации на тразодон. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, като се има предвид по-ниска доза на тразодон.
Инхибитори на PDE-5 за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ)		
Тадалафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на тадалафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на тадалафил.	Едновременното приложение на тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония с VIRACEPT не се препоръчва.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Силденафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на силденафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на силденафил.	Силденафил е противопоказан за едновременно приложение с VIRACEPT (вж. противопоказания).
Инхибитори на PDE-5 за лечение на еректилна дисфункция (ЕД)		
Тадалафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на тадалафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на тадалафил.	Употреба със засилено проследяване за нежелани събития, свързани с повишената експозиция на тадалафил.
Силденафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на силденафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на силденафил.	Силденафил в начална доза не надвишаваща 25 mg за 48 часа. Употреба със засилено проследяване за нежелани събития, свързани с повишената експозиция на силденафил.
Варденафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на варденафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на варденафил.	Употреба със засилено проследяване за нежелани събития, свързани с повишената експозиция на варденафил.
Препарати против подагра		
Колхицин	Не е изследвано. Едновременната употреба на колхицин и нелфинавир може да повиши плазмените нива на колхицин.	При пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция се препоръчва намаляване на дозировката на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин, ако е необходимо лечение с нелфинавир. Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не трябва да получават колхицин заедно с нелфинавир (вж. точка 4.4).
Билкови продукти		
Жълт кантарион	Плазмените нива на нелфинавир може да се намалят при едновременно приложение с билковия продукт жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>). Това се дължи на индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион.	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се използват едновременно с нелфинавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, жълтият кантарион трябва да се спре, да се проверят вирусните нива и по възможност нивата на нелфинавир. Нивата на нелфинавир може да се увеличат при спирането на жълтия кантарион, като може да се наложи коригиране на дозата на нелфинавир. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да се запази в продължение на най-малко 2 седмици след преустановяване на лечението.

↑ означава увеличение, ↓ означава намаление, ↔ означава минимална промяна (< 10 %)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

При проведените проучвания с плъхове върху репродуктивната токсичност при животните с дози, осигуряващи системна експозиция, сравнима с наблюдаваната след приложение на клинични дози, не се отбелязват свързани с лечението нежелани лекарствени реакции. Клиничният опит с бременни жени е ограничен. VIRACEPT трябва да бъде прилаган по време на бременност само ако очакваната полза оправдава възможния риск за фетуса.

Препоръчва се заразени с HIV жени да не кърмят бебетата си при никакви обстоятелства, за да се предотврати предаването на HIV. Проучванията при плъхове показват, че нелфинавир се екскретира в кърмата. Няма данни дали нелфинавир преминава в кърмата при хора. Майките трябва да бъдат инструктирани да преустановят кърменето, ако провеждат лечение с VIRACEPT.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VIRACEPT не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на VIRACEPT 250 mg таблетки е проучвана при контролирани клинични изпитвания с повече от 1 300 пациенти. Повечето от пациентите в тези изпитвания са получавали 750 mg три пъти дневно самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози или 1250 mg два пъти дневно в комбинация с нуклеозидни аналози. Следните нежелани събития, поне възможно свързани с нелфинавир (т.е. нежелани реакции), се съобщават най-често: диария, гадене и обрив. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани реакции от клиничните изпитвания с нелфинавир

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания са обобщени в Таблица 2. Списъкът включва също и значимите отклонения в лабораторните показатели, които са наблюдавани с нелфинавир (на 48 седмици).

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции и изразените отклонения в лабораторните показатели от изпитвания във фаза II и фаза III (Много чести ($\geq 10\%$); чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)).

Система на организма Честота на реакцията	Нежелани реакции	
	Степен 3 и 4	Всички степени
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Много чести Чести		Диария Гадене, метеоризъм
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Чести		Обрив
<i>Изследвания</i> Чести		Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, неутропения, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, намален брой неутрофили

Деца и новородени:

Общо близо 400 пациенти получават нелфинавир в проучвания за лечение на деца (изпитвания 524, 556, PACTG 377/725 и PENTA-7) с продължителност до 96 седмици. Профилът на нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания при деца, е подобен на този при възрастните. Най-често съобщаваното нежелано събитие при деца е диария. Неутропения/левкопения е най-често наблюдаваното лабораторно отклонение. По време на тези проучвания общо под 13% от пациентите преустановяват лечението поради нежелани събития.

Постмаркетингов опит с нелфинавир

По-долу са обобщени сериозните и несериозните нежелани реакции от постмаркетинговите спонтанни съобщения (когато нелфинавир е приеман като единствен протеазен инхибитор или в комбинация с друга антиретровирусна терапия), които не са споменавани преди това в точка 4.8 и за които не може да се изключи причинно-следствена връзка с нелфинавир. Тъй като тези данни идват от системата за подаване на спонтанни съобщения, честотата на нежеланите реакции не е потвърдена.

Нарушения на имунната система:

Нечести ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): свръхчувствителност, включително бронхоспазм, пирексия, сърбеж, оток на лицето и макулопапулозен обрив или булозен дерматит.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Нечести - редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Комбинираната антиретровирусна терапия при пациенти с HIV се свързва с преразпределение на телесните масти (придобита липодистрофия), включително загуба на подкожна мастна тъкан в периферията и лицето, повишено натрупване на мастна тъкан в коремната област и вътрешните органи, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан в дорзоцервикалната област (липохипертрофия, бизонска гърбица).
Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): новопоявил се захарен диабет или влошаване на съществуващ захарен диабет.

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): повръщане, панкреатит/повишени стойности на амилаза в кръвта,
Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): подуване на корема.

Хепатобилиарни нарушения

Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): хепатит, повишение на чернодробните ензими и жълтеница, когато нелфинавир се използва в комбинация с други антиретровирусни средства.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): при ПИ, особено в комбинация с нуклеозидни аналози, се съобщава за повишена креатин фосфокиназа, миалгия, миозит и рабдомиолиза.

Съдови нарушения:

Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): повишена честота на спонтанни кръвоизливи при пациенти с хемофилия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки ($\leq 0,01\%$), включително отделни съобщения: еритема мултиформе.

Педиатрична популация:

По време на постмаркетинговия опит се съобщават други нежелани реакции, изброени по-долу. Тъй като тези данни идват от системата за подаване на спонтанни съобщения, честотата на нежеланите реакции е неизвестна: хипертриглицеридемия, анемия, повишение на млечната киселина в кръвта и пневмония.

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с метаболитни отклонения като повишение на триглицеридите в кръвта, повишен холестерол в кръвта, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

При пациенти с HIV инфекция с тежък имунодефицит в началото на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция до асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Опитът с остро предозиране с VIRACEPT при хора е ограничен. Няма специфичен антидот при предозиране на нелфинавир. Ако се налага, може да се постигне елиминиране на нерезорбирания нелфинавир чрез повръщане или стомашна промивка. Може да се приложи и активен въглен, за да се подпомогне процеса на отстраняване на нерезорбирания нелфинавир. Тъй като нелфинавир се свързва с белтъците във висока степен, малко е вероятно с диализа да се отстрани значителна част от него от кръвта.

Предозирането на нелфинавир може да се свърже теоретично с удължаване на QT-интервала на ЕКГ (вж. също точка 5.3). Необходимо е проследяване на пациентите с предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства с пряко действие, АТС код: J05AE04.

Механизъм на действие: HIV протеазата е ензим, необходим за протеолитичното разцепване на вирусните полипротеинови прекурсори до отделни протеини, откривани при инфекциозен HIV. Разцепването на тези вирусни полипротеини е от съществено значение за съзряването на инфекциозния вирус. Нелфинавир се свързва обратимо с активната зона на HIV протеазата и предотвратява разцепването на полипротеините, което води до формиране на незрели, незаразни вирусни частици.

Антивирусна активност in vitro: антивирусната активност на нелфинавир *in vitro* е доказана при остра и хронична инфекция на HIV върху лимфобластни клетъчни линии, периферни кръвни лимфоцити и моноцити/макрофаги. Установено е, че нелфинавир е активен срещу широк спектър от лабораторни и клинично изолирани щамове на HIV-1 и HIV-2 щам ROD. EC₉₅ (95 % ефективна концентрация) на нелфинавир е в границите от 7 до 111 nM (средно 58 nM). Нелфинавир има адитивен до синергичен ефект срещу HIV в комбинация с инхибиторите на обратната транскриптаза зидовудин (ZDV), ламивудин (3TC), диданозин (ddI), залцитабин (ddC) и ставудин (d4T), без да се увеличава цитотоксичността.

Резистентност: Вирусът може да избегне действието на нелфинавир чрез мутация на вирусната протеаза в аминокиселините в позиция 30, 88 и 90.

In vitro: селектирани са *in vitro* HIV изолати с намалена чувствителност към нелфинавир. По време на клиничните изпитвания HIV изолати от избрани пациенти, лекувани с нелфинавир самостоятелно или в комбинация с инхибитори на обратната транскриптаза, са проследявани за фенотипни (n=19) и генотипни (n = 195, от които 157 са били подходящи за оценка) промени за период от 2 до 82 седмици. При повече от 10 % от пациентите с изолати, подходящи за оценка, са открити една или повече мутации на вирусните протеази в аминокиселините в позиции 30, 35, 36, 46, 71, 77 и 88. В изолатите на 9 от 19 пациенти, при които са проведени фенотипен и

генотипен анализ върху клинични изолати, е намерена намалена чувствителност (от 5 до 93 пъти) към нелфинавир *in vitro*. Изолатите от всичките 9 пациенти са имали една или повече мутации в гена на вирусната протеаза. Позиция 30 в аминокиселините изглежда е най-честото място на мутации.

Кръстосана резистентност *in vitro*: HIV изолати, получени от 5 пациенти по време на терапия с нелфинавир, са имали 5 до 93 пъти намаление на чувствителността към нелфинавир *in vitro* в сравнение с подобрани изходни изолати, но не са показали съответстващо намаление на чувствителността към индинавир, ритонавир, саквинавир или ампренавир *in vitro*. Обратно, след лечение с ритонавир 6 от 7 клинични изолати с намалена чувствителност към ритонавир (8 до 113 пъти) *in vitro* в сравнение с изходното ниво са показали също и намалена чувствителност към нелфинавир *in vitro* (5 до 40 пъти). HIV изолат, получен от пациент, лекуван със саквинавир, е показал намалена чувствителност към саквинавир (7 пъти), но не е показал съответстващо намаление на чувствителността към нелфинавир. Не е вероятно съществуването на кръстосана резистентност между нелфинавир и инхибиторите на обратната транскриптаза поради участие на различни прицелни ензими. Клинични изолати (n = 5) с намалена чувствителност към зидовудин, ламивудин или невирапин са останали напълно чувствителни към нелфинавир *in vitro*.

***In vivo*:** Общата честота на мутация D30N във вирусната протеаза на оценените изолати (n = 157) от пациенти, лекувани с нелфинавир като монотерапия или нелфинавир в комбинация със зидовудин и ламивудин или ставудин, е била 54,8 %. Общата честота на другите мутации, свързани с първична резистентност към ПИ, е била 9,6 % при заместване на L90M, като заместване в позиция 48, 82 и 84 не е наблюдавано.

Клинични фармакодинамични данни: установено е, че лечението с нелфинавир, самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства, намалява вирусния товар и повишава броя на CD4 клетките при HIV-1 серопозитивни пациенти. Намалението на HIV РНК, наблюдавано при монотерапия с нелфинавир, е било по-слабо изразено и по-краткотрайно. Проведени са няколко клинични изпитвания с пациенти, инфектирани с HIV-1, при които е оценяван ефекта на нелфинавир (самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологичните маркери за активност на болестта - брой CD4 клетки и вирусна РНК.

Оценявана е ефикасността на схема на лечение с VIRACEPT 250 mg таблетки два пъти дневно, в сравнение със схема на лечение три пъти дневно основно при пациенти, които не са били лекувани преди това с ПИ. Проведено е едно рандомизирано, отворено клинично изпитване за сравнение на потискането на HIV РНК от нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно с нелфинавир 750 mg три пъти дневно при пациенти, нелекувани с ПИ, получаващи също ставудин (30-40 mg два пъти дневно) и ламивудин (150 mg два пъти дневно).

Процент пациенти с HIV РНК под LOQ (чувствителни и ултрачувствителни тестове) на седмица 48				
Тест	Анализ	Viracept 2 пъти дневно (%)	Viracept 3 пъти дневно (%)	95 % CI
Чувствителни	Наблюдавани данни	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)
Ултрачувствителни	Наблюдавани данни	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 = Last observation carried forward (последното наблюдение продължава)

ITT = Intention to Treat (намерение за лечение)

NC = F: non-completers = failures (пациенти, незавършили изпитването = неуспех)

При схема на лечение с приложение два пъти дневно са наблюдавани статистически значимо по-високи максимални плазмени нива на нелфинавир в сравнение с приложението три пъти дневно. Малки, статистически незначими разлики, са наблюдавани при другите фармакокинетични показатели, без тенденция за предпочитане на едната схема на лечение в сравнение с другата. Въпреки че клинично изпитване 542 не показва статистически значими разлики между двете схеми на лечение по отношение на ефикасността при предимно нелекувани с антиретровирусни лекарства пациенти, значението на тези находки при пациенти, лекувани с антиретровирусни средства, е неизвестно.

При едно изпитване с 297 HIV-1 серопозитивни пациенти, лекувани със зидовудин и ламивудин плюс нелфинавир (2 различни дози) или зидовудин и ламивудин, прилагани самостоятелно, средният изходен брой на CD4 клетките е 288 клетки/mm³, а средната изходна плазмена HIV РНК е 5,21 log¹⁰ копия/ml (160 394 копия/ml). Средното намаление на плазмения HIV РНК, използвайки теста PCR (< 400 копия/ml), на седмица 24 е 2,33 log¹⁰ при пациенти с комбинирана терапия с нелфинавир 750 mg три пъти дневно в сравнение с 1,34 log¹⁰ при пациенти, лекувани само със зидовудин и ламивудин. На седмица 24 процентът на пациентите, чиито плазмени нива на HIV РНК спадат под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml), е 81 % и 8 % съответно за групите, лекувани с нелфинавир 750 mg три пъти дневно плюс зидовудин и ламивудин или със зидовудин и ламивудин. Средният брой на CD4 клетките на седмица 24 е повишен със 150 и 95 клетки/mm³ за групите пациенти, лекувани съответно с нелфинавир 750 mg три пъти дневно плюс зидовудин и ламивудин или със зидовудин и ламивудин. На седмица 48 приблизително 75 % от пациентите, лекувани с нелфинавир 750 mg три пъти дневно плюс зидовудин и ламивудин, остават под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml); в тази група на седмица 48 средното увеличение на броя на CD4 клетките е 198 клетки/mm³.

Не са наблюдавани значителни разлики по отношение на безопасността или поносимостта между групите с приложение два пъти и три пъти дневно, като еднакъв процент от пациентите във всяка група са получили нежелани събития с всички степени на тежест, независимо от връзката с изпитваното лекарство.

Плазмените нива на някои HIV-1 протеази инхибитори, метаболизиращи се предимно от CYP3A4, може да се повишат при едновременно приложение на ниски дози ритонавир, който инхибира този метаболизъм. Схемите на лечение на няколко протеазни инхибитори, които участват в това взаимодействие, изискват едновременно приложение на ниски дози ритонавир („подсилване“), за да се повишат плазмените нива и да се оптимизира антивирусната ефикасност. Плазмените нива на нелфинавир, който се метаболизира основно от CYP2C19 и само частично от CYP3A4, не се увеличават в голяма степен при едновременно приложение с ритонавир и поради това не е необходимо едновременно приложение на нелфинавир с ниски дози ритонавир. Две изпитвания сравняват безопасността и ефикасността на нелфинавир (неподсилен) и протеазни инхибитори, подсилени с ритонавир, всички те приложени в комбинация с други антиретровирусни средства.

M98-866 е рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване, включващо 653 пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, което проучва приложението на лопинавир/ритонавир (400/100 mg два пъти дневно, n=326), в сравнение с нелфинавир (750 mg три пъти дневно, n=327), приложени в комбинация с ламивудин (150 mg два пъти дневно) и ставудин (40 mg два пъти дневно). Медианната изходна HIV-1 РНК е 4,98 log¹⁰ копия/ml и 5,01 log¹⁰ копия/ml съответно в групата на лечение с нелфинавир и с лопинавир/ритонавир. И в двете групи медианният изходен брой на CD4+ клетките е 232 клетки/mm³. На седмица 48, 63 % от пациентите на лечение с нелфинавир и 75 % от пациентите, лекувани са лопинавир/ритонавир, са показали HIV-1 РНК < 400 копия/ml, докато 52 % от пациентите на нелфинавир и 67 %, лекувани с лопинавир/ритонавир, са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml (намерение за лечение, липса на такова = неуспех). Средното увеличение в сравнение с изходното ниво на броя на CD4+ клетките на седмица 48 е било 195 клетки/mm³ и 207 клетки/mm³ съответно в групата на лечение с нелфинавир и лопинавир/ритонавир. През периода на лечение от 48 седмици статистически значим по-висок процент от пациентите от

групата с лопинавир/ритонавир е имал HIV-1 РНК < 50 копия/ml в сравнение с групата с нелфинавир.

APV30002 е рандимизирано, отворено клинично изпитване с 649 пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, с напреднал стадий на HIV заболяване, проучващо приложението на фозампренавир/ритонавир (1 400 mg/200 mg веднъж дневно, n=322), в сравнение с нелфинавир (1 250 mg два пъти дневно n=327), приложени в комбинация с ламивудин (150 mg два пъти дневно) и абакавир (300 mg два пъти дневно). Медианната изходна HIV-1 РНК е $4,8 \log^{10}$ копия/ml и в двете групи на лечение. Медианният изходен брой на CD4+ клетките е 177 и 166×10^6 клетки/l съответно за групата с нелфинавир и фозампренавир/ритонавир. На седмица 48 се доказва не по-лоша ефективност при 68 % от пациентите в групата, лекувана с нелфинавир, като 69 % от пациентите, лекувани с фозампренавир/ритонавир, са имали HIV-1 РНК в плазмата < 400 копия/ml, докато 53 % от пациентите с нелфинавир и 55 % от пациентите с фозампренавир/ритонавир са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml (намерение за лечение, рецидив на заболяването/преустановяване на лечението = неуспех). Медианното увеличение в сравнение с изходното ниво в броя на CD4+ клетките в продължение на 48 седмици е 207 клетки/mm^3 and 203 клетки/mm^3 съответно в групата с нелфинавир и фозампренавир/ритонавир. Вирусологичният неуспех е по-голям при групата пациенти, лекувани с нелфинавир (17 %) отколкото при групата с фозампренавир/ритонавир (7 %). Честотата на резистентност към НИОТ, появяваща се по време на лечението, е значително по-малка в групата с фозампренавир/ритонавир в сравнение с нелфинавир (13 % срещу 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на нелфинавир са проучвани при здрави доброволци и инфектирани с HIV пациенти. Не се наблюдават съществени разлики между здравите доброволци и заразените с HIV пациенти.

Резорбция: след еднократна или многократни перорално приложени дози от 500 до 750 mg (две до три таблетки от 250 mg) по време на хранене, максимални плазмени концентрации на нелфинавир се достигат обикновено за 2 до 4 часа.

След многократно прилагана доза от 750 mg през 8 часа в продължение на 28 дни (равновесно състояние), максималните плазмени концентрации ($C_{\max}$) са средно 3-4 $\mu\text{g/ml}$, а плазмените концентрации в момента преди прилагане на поредната доза (минимални концентрации) са 1-3 $\mu\text{g/ml}$. При прилагане на еднократни дози се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата повишение на плазмените концентрации на нелфинавир; това обаче не се наблюдава при многократно приложение.

Едно фармакокинетично проучване при HIV-положителни пациенти сравнява многократното приложение на дози от 1 250 mg два пъти дневно с многократно приложение на дози от 750 mg три пъти дневно в продължение на 28 дни. При пациентите, получавали VIRACEPT два пъти дневно (n = 10), са постигнати $C_{\max}$ на нелфинавир от $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ и $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ съответно. Пациентите, получавали VIRACEPT три пъти дневно (n = 11), са постигнали максимални плазмени концентрации ($C_{\max}$) на нелфинавир от $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ и $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ съответно. Разликата между сутрешните и следобедните или вечерните минимални концентрации при схемите на лечение с приложение на лекарството три и два пъти дневно е наблюдавана и при здрави доброволци с прием на лекарството точно през интервали от 8 или 12 часа.

Фармакокинетиката на нелфинавир е подобна по време на двукратно и трикратно приложение дневно. При пациенти AUC_{0-24} на нелфинавир при приложение на 1 250 mg два пъти дневно е $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n = 10), а при приложение на 750 mg три пъти дневно е $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n = 11). Минималната лекарствена експозиция остава най-малко двадесет пъти по-висока от средната IC_{95} през цялото време на приложение и при двете схеми на лечение. Не е установено

клиничното значение на свързването на измерванията *in vitro* с активността на лекарството и клиничния резултат. При прилагане на еднократни дози се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата повишение на плазмените концентрации на нелфинавир; това обаче не се наблюдава при многократно приложение.

Абсолютната бионаличност на VIRACEPT не е определяна.

Ефект на храната върху пероралната резорбция

Храната увеличава експозицията на нелфинавир и намалява фармакокинетичната му вариабилност по отношение на състоянието на гладно. В едно клинично изпитване здрави доброволци са получавали еднократна доза от 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки) на гладно и след нахранване (три хранения с различно съдържание на калории и мазнини). В друго клинично изпитване здравите доброволци са получавали еднократна доза от 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки) на гладно и след нахранване (две хранения с различно съдържание на мазнини). Резултатите от двете клинични изпитвания са обобщени по-долу:

Увеличение на AUC, C_{max} и T_{max} на нелфинавир след нахранване в сравнение със състояние на гладно след 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки)

Брой Kcal	% мазнини	Брой лица	Увеличение на AUC (пъти)	Увеличение на C _{max} (пъти)	Увеличение на T _{max} (h)
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

Увеличение на AUC, C_{max} и T_{max} на нелфинавир при приема с ниско съдържание на мазнини (20 %) в сравнение с високо съдържание на мазнини (50 %) по отношение на състояние на гладно след 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки)

Брой Kcal	% мазнини	Брой лица	Увеличение на AUC (пъти)	Увеличение на C _{max} (пъти)	Увеличение на T _{max} (hr)
500	20	n = 22	3,1	2,5	1,8
500	50	n = 22	5,1	3,8	2,1

Експозицията на нелфинавир се увеличава с увеличението на съдържанието на калории или мазнини в храната, приета с VIRACEPT.

Разпределение: Нелфинавир се свързва в голяма степен с протеините в серума ($\geq 98\%$).

Изчисленият обем на разпределение при животни и хора е 2-7 l/kg, което надхвърля общото количество течности в организма и показва екстензивно навлизане на нелфинавир в тъканите.

Метаболизъм: Изпитванията *in vitro* показват, че множество изоформи на цитохром P-450, включващи CYP3A, CYP2C19/C9 и CYP2D6, участват в метаболизма на нелфинавир. В плазмата се откриват един основен и няколко второстепенни оксидативни метаболита. Основният оксидативен метаболит, M8 (*терт-бутил* хидроксид нелфинавир), има антивирусна активност *in vitro*, равна на изходното лекарство и образуването му се катализира от полиморфна форма на цитохром CYP2C19. По-нататъшното разграждане на M8 изглежда се катализира от CYP3A4. При индивиди с нормална активност на CYP2C19 плазмените нива на този метаболит са приблизително 25% от общата плазмена концентрация, свързани с нелфинавир. Очаква се, че при слаби CYP2C19 метаболитизатори или при пациенти, получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP2C19 (вж. точка 4.5), плазмените нива на нелфинавир ще бъдат повишени, докато нивата на *терт-бутил* хидроксид нелфинавир ще бъдат незначителни или неизмерими.

Елиминиране: клирънсът след перорално приложени еднократни дози (24-33 l/h) и многократни дози (26-61 l/h) показва, че нелфинавир е лекарство, което притежава средна до висока чернодробна бионаличност. Терминалният плазмен елиминационен полуживот е обикновено

3,5 до 5 часа. Голямата част (87 %) от перорално приложена доза от 750 mg ¹⁴C-нелфинавир се открива във фекалиите; общата фекална радиоактивност се определя от нелфинавир (22 %) и множество окислени метаболити (78 %). Само 1-2 % от дозата се доказва в урината, като основният компонент е непроменен нелфинавир.

Фармакокинетика при специални популации:

Деца:

При деца на възраст между 2 и 13 години клирънсът на перорално приложен нелфинавир е приблизително 2 до 3 пъти по-висок от този при възрастни, с висока степен на вариабилност между отделните индивиди. След прилагане на VIRACEPT перорален прах или таблетки по време на хранене в доза приблизително 25-30 mg/kg три пъти дневно се постигат стационарни плазмени концентрации, подобни на тези получени при възрастни пациенти, лекувани със 750 mg три пъти дневно.

Фармакокинетиката на нелфинавир е изследвана в 5 изпитвания, проведени с деца – от новородени до деца на възраст до 13 години. Пациентите са получавали VIRACEPT три или два пъти дневно по време на хранене. Схемите на дозиране и съответстващите стойности на AUC₂₄ са обобщени по-долу.

Обобщени данни за AUC₂₄ на нелфинавир в стационарно състояние при педиатрични клинични изпитвания

Протокол №	Схема на прилагане ¹	N ²	Възраст	Храна, приемана с Viracept	AUC ₂₄ (mg.h/l) Средно аритметично ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg 3 пъти дневно	14	2-13 години	Прах с мляко, хуманизирано мляко, пудинг или вода като част от лека храна или таблетка, приета с лека храна	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg 2 пъти дневно	6	3-11 години	С храна	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg 3 пъти дневно	4	2-9 месеци	С мляко	33,8 ± 8,9
PENTA 7	55 (55-83) mg/kg 2 пъти дневно	12	2-9 месеци	С мляко	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg 2 пъти дневно	10	6 седмици	Прах с вода, мляко, хуманизирано мляко, соево хуманизирано мляко, соево мляко или хранителни добавки	44,1 ± 27,4
			1 седмица		45,8 ± 32,1

¹ Доза, определена по протокол (действителна схема на прилагане)

² N: брой на пациентите с измерими фармакокинетични резултати

C_{trough} стойностите не са предствени в таблицата, тъй като не са налични от всички изпитвания.

Налице са и фармакокинетични данни за 86 пациенти (на възраст от 2 до 12 години), приемали VIRACEPT 25-35 mg/kg три пъти дневно в клинично изпитване AG1343-556.

Фармакокинетичните данни от клинично изпитване AG1343-556 са по-вариабилни от данните в

другите клинични изпитвания, проведени при педиатрична популация; 95 % доверителен интервал за AUC₂₄ е 9 до 121 mg.h/l.

Като общо, употребата на VIRACEPT при педиатричната популация е свързана с високо вариабилна лекарствена експозиция. Причината за тази висока вариабилност не е известна, но може да се дължи на променливия прием на храна при децата.

Пациенти в старческа възраст:

Няма данни за пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане:

Фармакокинетиката на нелфинавир след многократно прилагане не е изследвана при HIV-положителни пациенти с чернодробна недостатъчност.

Фармакокинетиката на нелфинавир след еднократна доза от 750 mg е била изследвана при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави доброволци. Наблюдавано е 49 %-69 % увеличение на AUC на нелфинавир в групата с чернодробно увреждане (Child-Turcotte клас A до C) в сравнение с групата на здравите доброволци. Не могат да се направят специални препоръки за дозиране на нелфинавир въз основа на резултатите от това проучване.

В друго клинично изпитване е оценена фармакокинетиката на нелфинавир в стационарно състояние (1250 mg два пъти дневно в продължение на 2 седмици) при възрастни HIV-серонегативни лица с леко (Child-Pugh A; n = 6) или умерено (Child-Pugh B; n = 6) чернодробно увреждане. В сравнение с контролите с нормална чернодробна функция AUC и C_{max} на нелфинавир не са се различавали значимо при лица с леко увреждане, но са били увеличени съответно с 62 % и 22 % при лица с умерено чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на изследвания *in vitro* клонирани човешки сърдечни калиеви канали (hERG) са били инхибирани с високи концентрации нелфинавир и активния му метаболит M8. 20 % от калиевите канали hERG са били инхибирани от концентрации на нелфинавир и M8, които са около 4 до 5 пъти и 70 пъти съответно по-високи от средните свободни терапевтични нива при човека. За разлика от това, при подобни дози при кучета или върху изолирана сърдечна тъкан не са наблюдавани ефекти, предполагащи удължаване на QT-интервала на ЕКГ. Клиничното значение на тези находки *in vitro* не е известно. Въз основа на данните от продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, блокиране на повече от 20 % от калиевите канали hERG може да има клинично значение. Поради това в случаите на предозиране трябва да се има предвид потенциала за удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.9).

Остра и хронична токсичност: проучванията на острата и хронична токсичност при перорално приложение са проведени върху мишки (500 mg/kg/ден), плъхове (до 1 000 mg/kg/ден) и маймуни (до 800 mg/kg/ден). При плъховете се установяват повишено тегло на черния дроб и зависима от дозата хипертрофия на тироидните фоликуларни клетки. При маймуните се наблюдава загуба на тегло и обща физическа отпадналост едновременно с общи прояви на стомашно-чревна токсичност.

Мутагенност: проучванията *in vitro* и *in vivo*, със и без метаболитно активиране показват, че нелфинавир няма мутагенна или генотоксична активност.

Карциногенност: Проведено е 2-годишно изследване на карциногенността с перорално приложение на нелфинавир мезилат при мишки и плъхове. При мишките приложението на до 1 000 mg/kg дневно не е показало данни за онкогенен ефект. При плъховете приложението на 1 000 mg/kg дневно е довело до повишена честота в сравнение с контролите на аденоми на тироидни фоликуларни клетки и карциноми. Системната експозиция е била 3 до 4 пъти по-висока отколкото при терапевтични дози, прилагани при хора. Приложението на 300 mg/kg дневно е довело до повишена честота на аденоми на тироидни фоликуларни клетки. При хронично третиране на плъхове с нелфинавир са получени ефекти, съответстващи на ензимна индукция, която при плъховете, но не и при хората, е свързана с предразположение към

неоплазми на щитовидната жлеза. Преценката на данните показва, че няма вероятност нелфинавир да има карциногенно действие при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пероралният прах съдържа:

- микрокристална целулоза
- малтодекстрин
- калиев дихидроген фосфат
- кросповидон
- хидроксипропил метилцелулоза
- аспартам (E951)
- захарозен палмитат
- естествени и изкуствени ароматизатори

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с кисели вещества поради промяна на вкуса (вж. точка 4.2).

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

VIRACEPT 50 mg/g перорален прах се предлага в пластмасови бутилки от полиетилен с висока плътност, със защитени от отваряне от деца полипропиленови запушалки с полиетиленов пласт. Всяка бутилка съдържа 144 грама перорален прах с приложена полипропиленова лъжичка от 1 грам (бяла) и от 5 грама (синя).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

В кутията са приложени 2 лъжички - бяла лъжичка от 1 грам и синя лъжичка от 5 грама.

1. Отмерва се равна лъжичка прах, като се използва дръжката на втората лъжичка, за да се отстрани излишния прах.
2. Прахът се смесва с вода, мляко, хуманизирано мляко, соево мляко, добавки към храната или пудинг.
3. Да не се смесва прахът с кисели храни или сок.
4. Препоръчва се прахът, смесен с носителя, както е описано в точка 2, да се използва в рамките на 6 часа.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/054/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 януари 1998
Дата на последно подновяване: 23 януари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIRACEPT 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа нелфинавир мезилат, еквивалентен на 250 mg нелфинавир (nelfinavir).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сини, елипсовидни, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

VIRACEPT е показан при комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 години и по-големи, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1).

При пациенти, лекувани с протеазни инхибитори (ПИ), изборът на нелфинавир трябва да се основава на индивидуалните резултати от изследването на вирусната резистентност и предишното лечение.

Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с VIRACEPT трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

VIRACEPT се прилага перорално и трябва винаги да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Пациенти над 13 години: препоръчваната доза VIRACEPT 250 mg филмирани таблетки е **1250 mg (пет таблетки) два пъти дневно или 750 mg (три таблетки) три пъти дневно**, перорално.

Ефикасността на схемата на лечение с приложение два пъти дневно в сравнение с приложение три пъти дневно е оценявана предимно при пациенти, нелекувани с ПИ (вж. точка 5.1).

Пациенти на възраст от 3 до 13 години: при деца препоръчителната начална доза е **50-55 mg/kg два пъти дневно или в дозировка 25-35 mg/kg телесно тегло три пъти дневно**.

Препоръчваната доза VIRACEPT филмирани таблетки, прилагана два пъти дневно при деца на възраст от 3 до 13 години, е следната:

Доза, която да се прилага два пъти дневно при деца на възраст 3 до 13 години	
<u>Телесно тегло на пациента в kg</u>	<u>Брой филмирани таблетки VIRACEPT 250 mg на доза*</u>
18 до 22 kg	4
над 22 kg	5

Препоръчаната доза VIRACEPT филмирани таблетки, прилагана **три пъти дневно при деца на възраст от 3 до 13 години**, е показана в таблицата по-долу. **Деца с тегло между 10,5 – 12 kg, 12 – 14 kg и 18–22 kg ще получават различен брой таблетки при всяко хранене.** Таблицата представя схема, с която се подsigурява, че детето всеки ден ще приема подходящата обща дневна доза Virasept въз основа на теглото си.

Предписващият лекар трябва да посъветва хората, които се грижат за детето, внимателно да проследяват наддаването му на тегло, за да е сигурен, че ще се взема подходящата обща дневна доза. Предписващият лекар трябва също да обясни значението на спазването на указанията за дозиране и че подходящият брой таблетки трябва да се вземат всеки път по време на хранене.

Доза, която да се прилага три пъти дневно на деца на възраст 3 до 13 години				
Телесно тегло на пациента в kg	Препоръчан брой таблетки при всяко хранене			Общ брой таблетки дневно
	Брой таблетки на закуска	Брой таблетки на обяд	Брой таблетки на вечеря	
7.5 до 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 до 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 до 12 kg*	2	1	1	4
12 до 14 kg*	2	1	2	5
14 до 16 kg	2	2	2	6
16 до 18 kg	2	2	2	6
18 до 22 kg*	3	2	2	7
над 22 kg	3	3	3	9

* На деца с това тегло ще се дават различен брой таблетки в рамките на деня.

Трябва да се проследяват вирусологичния и имунологичния отговор, за да е сигурно, че тези деца се повлияват от терапията.

При пациенти, които не могат да погълнат таблетките, VIRACEPT таблетки може да се диспергират в половин чаша вода, като се разбърква щателно с лъжица. След като се диспергира, мътната синкава течност трябва да се размеси добре и да се изпие веднага. Чашата трябва да се промие с половин чаша вода и течността да се погълне, за да е сигурно, че е приета цялата доза.

Не се препоръчва използването на кисела храна или сок (напр. портокалов сок, ябълков сок или ябълково пюре) в комбинация с VIRACEPT, защото комбинацията може да има горчив вкус. Суспензията VIRACEPT трябва да се приема по време на хранене.

Предписващият лекар трябва е сигурен, че хората, които се грижат за пациента, разбират значението на спазването на подходящия метод за приготвяне и прилагане на Virasept таблетки на децата във всяка група.

Бъбречно и чернодробно увреждане: няма данни, специфични за HIV положителни пациенти с бъбречно увреждане, и поради това не могат да се направят специфични препоръки за дозиране (вж. точка 4.4). Нелфинавир основно се метаболизира и елиминира с помощта на черния дроб. Няма достатъчно данни от пациенти с чернодробно увреждане и поради това не могат да се направят специфични препоръки за дозиране (вж. точка 5.2). Прилагането на VIRACEPT при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция трябва да става внимателно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Едновременно прилагане с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на CYP3A4 [напр. терфенадин, астемизол, цизаприд, амиодарон, хинидин, пимозид,

триазолам, перорално приложен мидазолам (за предпазни мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5), ерго-производни, ловастатин и симвастатин, алфузозин и силденафил, когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (за употребата на силденафил и други инхибитори на PDE-5 при пациенти с еректилна дисфункция, вж. точка 4.5)).

Мощни индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, фенобарбитал и карбамазепин) могат да понижат плазмените концентрации на нелфинавир.

Едновременното прилагане с рифампицин е противопоказано поради намаляване на експозицията на нелфинавир.

Лекарите не трябва да използват мощни индуктори на CYP 3A4 в комбинация с Viracept и трябва да преценят възможността от приемане на алтернативни лекарства, когато пациентът приема VIRACEPT (вж. точка 4.5).

Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не трябва да се прилагат докато се приема нелфинавир поради риск от понижаване на плазмените концентрации и намаление на клиничните ефекти на нелфинавир (вж. точка 4.5).

VIRACEPT не трябва да се прилага едновременно с омепразол поради намаляване на експозицията на нелфинавир и неговия активен метаболит M8 (терт-бутил хидроксид нелфинавир). Това може да доведе до загуба на вирусологичен отговор и евентуална резистентност към VIRACEPT (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

На пациентите трябва да се обясни, че VIRACEPT не лекува HIV инфекцията, че те може да продължат да развиват инфекции или други болести, свързани с HIV заболяването и че не е доказано, че VIRACEPT намалява риска от предаване на HIV при полов контакт или чрез зарамена кръв.

Синдром на имунна реактивация: При започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) на пациенти с HIV инфекция с тежък имунен дефицит може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни условни патогени, която да предизвика сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от началото на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценяват и, при необходимост, да се започне лечение.

Чернодробно заболяване: Безопасността и ефикасността на нелфинавир при пациенти със значими съпътстващи чернодробни увреждания не са установени. Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са подложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития. При едновременно антиретровирусно лечение на хепатит В или С, моля, направете справка и със съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да се проследяват съгласно обичайната практика. При данни за влошаване на чернодробното заболяване на такива пациенти трябва да се помисли за прекъсване или преустановяване на лечението. Употребата на нелфинавир при пациенти с умерено чернодробно увреждане не е изпитвана. При липсата на такива изпитвания трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на нелфинавир и/или повишаване на чернодробните ензими.

Пациенти с чернодробно увреждане не трябва да получават колхицин с VIRACEPT.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна

маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да търсят лекарски съвет, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Бъбречно увреждане: Тъй като нелфинавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е значими количества от него да се отстранят чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Поради това, при такива пациенти не са необходими специални предпазни мерки или коригиране на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане не трябва да получават колхицин с VIRACEPT.

Захарен диабет и хипергликемия: При пациенти, лекувани с ПИ, се съобщава за отключване на захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет. При някои от тези пациенти хипергликемията е била тежка, а в отделни случаи е била съпроводена и с кетоацидоза. Много пациенти са имали съпътстващи медицински състояния, някои от които са налагали лечение с лекарства, свързвани с развитие на диабет или хипергликемия.

Пациенти с хемофилия: Има съобщения за по-често кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при хемофилици тип А и В, лекувани с ПИ. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. В повече от половината от докладваните случаи лечението с ПИ е продължило или е подновено след временно прекратяване. Предполага се причинно-следствена връзка, независимо че механизмът на действие не е изяснен. Поради това пациентите с хемофилия трябва да са информирани за възможността от по-често кървене.

Липодистрофия: Комбинираната антиретровирусна терапия при пациенти с HIV е била свързана с преразпределение на мастната тъкан (придобита липодистрофия). Късните последици от тези събития засега са неизвестни. Познанията относно механизма са непълни. Приема се хипотетична връзка между висцералната липоматоза и ПИ и липоатрофията и аналози на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ). По-висок риск от липодистрофия е бил свързан с индивидуални фактори, като по-напреднала възраст, и с фактори, характерни за лекарството, като по-продължително лечение с антиретровирусни средства и свързаните метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физическите белези на преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се има предвид измерване на серумните липиди на гладно и кръвната захар. Нарушенията на липидите трябва да се лекуват според клиничната необходимост (вж. точка 4.8).

Инхибитори на PDE5: особено внимание е необходимо, когато се предписват силденафил, тадалафил или варденафил за лечение на еректилна дисфункция при пациенти, получаващи VIRACEPT. Очаква се едновременното приложение на VIRACEPT с тези лекарствени продукти да повиши техните концентрации и може да доведе до свързани с това нежелани събития, напр. хипотония, синтоп, промени в зрението и продължителна ерекция (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на силденафил, предписан за лечение на белодробна артериална хипертония, с VIRACEPT е противопоказана (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици): Инхибиторите на HMG-CoA редуктазата може да взаимодействат с протеазни инхибитори и да повишат риска от миопатия, включително рабдомиолиза. Едновременната употреба на протеазни инхибитори с ловастатин или симвастатин е противопоказана. Други инхибитори на HMG-CoA редуктазата може също да взаимодействат с протеазни инхибитори и трябва да се използват внимателно.

Едновременното приложение на салметерол с VIRACEPT не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, сърцебиене и синусова тахикардия.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Нелфинавир се метаболизира предимно чрез изоензимите CYP3A4 и CYP2C19 на цитохром P450 (вж. точка 5.2). Нелфинавир е също и инхибитор на CYP 3A4. Въз основа на *in vitro* данни, вероятността нелфинавир да инхибира други изоформи на цитохром P450 при концентрации в терапевтичните граници, е малка.

Комбиниране с други лекарствени продукти: Препоръчва се внимание, когато VIRACEPT се прилага едновременно със средства, които са индуктори или инхибитори и/или субстрати на CYP3A4; подобни комбинации може да наложат коригиране на дозата (вж. също точки 4.3 и 4.8).

Субстрати на CYP3A: Противопоказно е едновременното прилагане със следните средства, които са субстрати на CYP3A4 и които имат тесен терапевтичен прозорец: терфенадин, астемизол, цизаприд, амиодарон, хинидин, ерго-производни, пимозид, мидазолам за перорално приложение, триазолам, алфузозин и силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).

Очаква се едновременното прилагане на ПИ със силденафил да повиши значително концентрацията на силденафил и това може да доведе до повишаване на честотата на нежеланите събития, свързани със силденафил, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм.

При другите субстрати на CYP3A4 може да се наложи намаляване на дозата или да се обмисли алтернативно лечение (Таблица 1).

Едновременното прилагане на нелфинавир с флутиказон пропионат може да повиши плазмените концентрации на флутиказон пропионат. Трябва да се обмисли алтернативно лечение с лекарствени продукти, които не се метаболизират от CYP3A4, напр. беклометазон. Едновременното прилагане на тразодон и нелфинавир може да повиши плазмените концентрации на тразодон и трябва да се има предвид по-ниска доза на тразодон.

Едновременното прилагане на нелфинавир със симвастатин или ловастатин може да доведе до значимо повишение на плазмените концентрации на симвастатин и ловастатин и е противопоказано (вж. точка 4.3). Трябва да се обмисли алтернативно лечение с лекарствени продукти, които не се метаболизират от CYP3A4, напр. правастатин или флувастатин. Други инхибитори на HMG-CoA редуктазата може също да взаимодействат с протеазни инхибитори и трябва да се използват внимателно.

Едновременното приложение на салметерол с VIRACEPT не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, сърцебиене и синусова тахикардия. Едновременното приложение на варфарин и VIRACEPT може да повлияе концентрациите на варфарин. Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да се проследява внимателно по време на лечението с VIRACEPT, особено когато се започва лечението.

Метаболитни ензимни индуктори: Мощните индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенобарбитал и карбамазепин) може да намалят плазмените концентрации на нелфинавир и едновременното им прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното прилагане с други средства, които индуцират CYP3A трябва да става с повишено внимание. Очаква се плазмените концентрации на мидазолам да бъдат значимо по-високи при перорално приложение на мидазолам и поради това той не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир. Мидазолам може да се прилага парентерално едновременно с нелфинавир в отделенията за интензивно лечение, за да се осигури стриктно клинично проследяване. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на мидазолам, ако се прилага повече от еднократна доза (Таблица 1).

Метаболитни ензимни инхибитори: При едновременно прилагане на нелфинавир с инхибитори на CYP2C19 (напр. флуконазол, флуоксетин, пароксетин, лансопризол, имипрамин, амитриптилин и диазепам) може да се очаква да се понижи превръщането на нелфинавир в неговия основен активен метаболит М8 (*терт-бутил* хидрокси нелфинавир), като едновременно се повишат плазмените нива на нелфинавир (вж. точка 5.2). Ограничените данни от клинични проучвания при пациенти, които получават един или повече от тези лекарствени продукти заедно с нелфинавир, не показват, че може да се очаква клинично значим ефект върху безопасността и ефикасността. Такъв ефект, обаче, не може да се изключи.

Взаимодействията на нелфинавир с избрани съединения, които описват влиянието на нелфинавир върху фармакокинетиката на едновременно прилаганото съединение и ефекта на други лекарства върху фармакокинетиката на нелфинавир, са изброени в Таблица 1.

Таблица 1: Взаимодействия и препоръки за дозиране с други лекарствени продукти

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
НИОТ		
		Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между нелфинавир и нуклеозидни аналози. Понастоящем няма данни за недостатъчна ефикасност на зидовудин върху ЦНС, която би имала връзка с умереното намаление на плазмените нива на зидовудин при едновременното му приложение с нелфинавир. Тъй като се препоръчва диданозин да се прилага на гладно, VIRACEPT трябва да се прилага (с храна) един час след или повече от 2 часа преди диданозин.
Протеазни инхибитори		
Ритонавир 500 mg еднократна доза (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно за 6 дни)	AUC на ритонавир ↔ C _{max} на ритонавир ↔ Концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.
Ритонавир 500 mg два пъти дневно, 3 дози (нелфинавир 750 mg еднократна доза)	Концентрациите на ритонавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 152 %	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Ритонавир 100 mg или 200 mg два пъти дневно (нелфинавир 1 250 mg 2 пъти дневно приложение сутрин)	Концентрациите на ритонавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 20% AUC на метаболита M8 ↑ 74%	Няма значими разлики между ниски дози ритонавир (100 или 200 mg два пъти дневно) по отношение на ефектите върху AUC на нелфинавир и M8. Клиничното значение на тези данни не е установено.
Ритонавир 100 mg или 200 mg два пъти дневно (нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно, приложение вечер)	Концентрациите на ритонавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 39 % AUC на метаболита M8 ↑ 86%	
Индинавир 800 mg еднократна доза (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно x 7 дни) Индинавир 800 mg веднъж на 8 часа x 7 дни (нелфинавир 750 mg еднократна доза)	AUC на индинавир ↑ 51% C _{max} на индинавир ↔ Концентрациите на нелфинавир не се измерват Концентрациите на индинавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 83%	Безопасността на комбинацията индинавир + нелфинавир не е установена.
Саквинавир 1200 mg еднократна доза (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно x 4 дни) Саквинавир 1200 mg 3 пъти дневно (нелфинавир 750 mg еднократна доза)	AUC на саквинавир ↑ 392% Концентрациите на нелфинавир не се измерват. Концентрациите на саквинавир не се измерват. AUC на нелфинавир ↑ 30%	
Ампренавир 800 mg 3 пъти дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	AUC на ампренавир ↔ C _{min} на ампренавир ↑ 89% AUC на нелфинавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.
Аналози на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ):		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	Ефавиренц AUC ↔ AUC на нелфинавир ↓ 20%	Не е необходимо коригиране на дозите и на двата продукта.
Делавирдин 400 mg 3 пъти дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	AUC на делавирдин ↓ 31% AUC на нелфинавир ↑ 107%	Безопасността на комбинацията не е установена; комбинацията не се препоръчва.
Невирапин		Не е необходимо коригиране на дозата, когато невирапин се прилага с нелфинавир.
Антиинфекционни средства		
Рифабутин 300 mg веднъж дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	AUC на рифабутин ↑ 207% AUC на нелфинавир ↓ 32%	Необходимо е намаляване на дозата на рифабутин до 150 mg веднъж дневно, когато нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно или 1250 mg 2 пъти дневно се прилага едновременно с рифабутин.
Рифабутин 150 mg веднъж дневно (нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно)	AUC на рифабутин ↑ 83% AUC на нелфинавир ↓ 23%	Необходимо е намаление на дозата на рифабутин до 150 mg веднъж дневно, когато нелфинавир 750 mg 3 пъти дневно или 1250 mg 2 пъти дневно се прилага едновременно с рифабутин.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Рифампицин 600 mg веднъж дневно x 7 дни (нелфинавир 750 mg веднъж на 8 часа x 5-6 дни)	Концентрациите на рифампицин не се измерват. AUC на нелфинавир ↓82%	Едновременната употреба на рифампицин с нелфинавир е противопоказана.
Кетоконазол	Концентрациите на кетоконазол не се измерват. AUC на нелфинавир ↑35%	Едновременната употреба на нелфинавир и мощния инхибитор на CYP3A, кетоконазол, води до 35 % увеличение на плазмената AUC на нелфинавир. Промените в концентрациите на нелфинавир не се считат клинично значими и не е необходимо коригиране на дозата, когато кетоконазол и нелфинавир се прилагат едновременно.
Перорални контрацептиви		
17 α-етинил естрадиол 35 µg веднъж дневно x 15 дни (нелфинавир 750 mg веднъж на 8 часа x 7 дни)	AUC на етинил естрадиол ↓47% Концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Контрацептиви с етинил естрадиол не трябва да се прилагат едновременно с нелфинавир. Трябва да се имат предвид алтернативни контрацептивни методи.
Норетиндрон 0,4 mg веднъж дневно x 15 дни (нелфинавир 750 mg веднъж на 8 часа x 7 дни)	AUC на норетиндрон ↓18% Концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Контрацептиви с норетиндрон не трябва да се прилагат едновременно с нелфинавир. Трябва да се имат предвид алтернативни контрацептивни методи.
Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статинови)		
		Тъй като повишените концентрации на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата може да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с нелфинавир не се препоръчва.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Симвастатин или ловастатин (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно)	AUC на симвастатин ↑ 505 % AUC ↔ концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Комбинацията на симвастатин или ловастатин и нелфинавир е противопоказана (вж. противопоказания).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно)	AUC на аторвастатин ↑ 74% AUC концентрациите на нелфинавир не се измерват.	Метаболизмът на аторвастатин зависи в по-малка степен от CYP3A4. Когато се използва с нелфинавир, трябва да се прилага най-ниската възможна доза на аторвастатин.
Правастатин, флувастатин, розувастатин		Метаболизмът на правастатин и флувастатин не зависи от CYP3A4 и не се очакват взаимодействия с нелфинавир. Ако е показано лечение с инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с нелфинавир, се препоръчва употребата на правастатин или флувастатин. Розувастатин също може да се прилага с нелфинавир, но пациентите трябва да се проследяват.
Антиконвулсанти		
Фенитоин 300 mg веднъж дневно x 7 дни (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно x 14 дни)	AUC на фенитоин ↓ 20% Свободен фенитоин ↓ 28%	Не се препоръчва коригиране на дозата на нелфинавир. Нелфинавир може да предизвика намаление на AUC на фенитоин, поради това концентрациите на фенитоин трябва да се проследяват по време на едновременно приложение с нелфинавир.
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол 20 mg 2 пъти дневно x 4 дни, приложен 30 минути преди нелфинавир (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно x 4 дни)	Концентрациите на омепразол не се измерват. AUC на нелфинавир ↓ 36% C _{max} на нелфинавир ↓ 37% C _{min} на нелфинавир ↓ 39% AUC на метаболита M8 ↓ 92% C _{max} на метаболита M8 ↓ 89% C _{min} на метаболита M8 ↓ 75%	Омепразол не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир. Абсорбцията на нелфинавир може да се намали в случаи на повишаване на pH на стомаха, независимо от причината. Едновременното приложение на нелфинавир с омепразол може да доведе до загуба на вирусологичен отговор и поради това едновременната употреба е противопоказана. Препоръчва се повишено внимание, когато нелфинавир се прилага едновременно с други инхибитори на протонната помпа.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Седативни средства/анксиолитици		
Мидазолам	Не е провеждано изпитване на лекарствените взаимодействия при едновременно приложение на нелфинавир с бензодиазепини.	Мидазолам се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Едновременното приложение на мидазолам с нелфинавир може да предизвика силно повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Въз основа на данни от други инхибитори на CYP3A4, се очаква плазмените концентрации на мидазолам да бъдат значително по-високи, когато мидазолам се прилага перорално. Поради това нелфинавир не трябва да се прилага едновременно с мидазолам за перорално приложение. Ако нелфинавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се извърши в интензивно отделение (ИО) или при подобни условия, които осигуряват стриктно клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на респираторна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се помисли за коригиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.
Антагонисти на H1-рецепторите, 5-HT агонисти		
Терфенадин, астемизол, цизаприд	Нелфинавир повишава плазмените концентрации на терфенадин. Подобни взаимодействия може да се развият с астемизол и цизаприд.	Нелфинавир не трябва да се прилага едновременно с терфенадин, астемизол или цизаприд поради възможност от сериозни и/или животозастрашаващи сърдечни аритмии.
Антагонисти на ендотелиновите рецептори		
Бозентан	Не е изследвано. Едновременната употреба на бозентан и нелфинавир може да повиши плазмените нива на бозентан.	Когато се прилага едновременно с нелфинавир, поносимостта на пациента към бозентан трябва да се проследява.

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Аналгетици		
Метадон 80 mg ± 21 mg веднъж дневно за > 1 месец (нелфинавир 1250 mg 2 пъти дневно x 8 дни)	AUC на метадон ↓47%	Нито един от индивидите в това изпитване не е имал симптоми на отнемане, но поради фармакокинетичните промени трябва да се очаква, че някои пациенти, които получават тази комбинация, може да получат симптоми на отнемане и да се нуждаят от увеличение на дозата на метадон. AUC на метадон може да се намали, когато се прилага едновременно с нелфинавир; поради това може да е необходимо увеличение на дозата на метадон при едновременна употреба с нелфинавир.
Инхалаторни/назални стероиди		
Флутиказон	↑Флутиказон	Едновременното прилагане на флутиказон пропионат и VIRACEPT може да повиши плазмените концентрации на флутиказон пропионат. Да се прилага с повишено внимание. Да се обмислят алтернативни на флутиказон пропионат лекарствени продукти, които не се метаболизират от CYP3A4, напр. беклометазон, особено при продължителна употреба.
Антидепресанти		
Тразодон	↑Тразодон	Едновременното прилагане на тразодон и VIRACEPT може да повиши плазмените концентрации на тразодон. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, като се има предвид по-ниска доза на тразодон.
Инхибитори на PDE-5 за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ)		
Тадалафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на тадалафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на тадалафил.	Едновременното приложение на тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония с VIRACEPT не се препоръчва.
Силденафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на силденафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на силденафил.	Силденафил е противопоказан за едновременно приложение с VIRACEPT (вж. противопоказания).

Лекарствени продукти според терапевтични области (доза на нелфинавир, използвана по време на изпитване)	Ефекти върху лекарствените нива % промяна	Препоръки относно едновременното прилагане
Инхибитори на PDE-5 за лечение на еректилна дисфункция (ЕД)		
Тадалафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на тадалафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на тадалафил.	Употреба със засилено проследяване за нежелани събития, свързани с повишената експозиция на тадалафил.
Силденафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на силденафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на силденафил.	Силденафил в начална доза не надвишаваща 25 mg за 48 часа. Употреба със засилено проследяване за нежелани събития, свързани с повишената експозиция на силденафил.
Варденафил	Не е изследвано. Едновременната употреба на варденафил и нелфинавир може да повиши плазмените нива на варденафил.	Употреба със засилено проследяване за нежелани събития, свързани с повишената експозиция на варденафил.
Препарати против подагра		
Колхицин	Не е изследвано. Едновременната употреба на колхицин и нелфинавир може да повиши плазмените нива на колхицин.	При пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция се препоръчва намаляване на дозировката на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин, ако е необходимо лечение с нелфинавир. Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не трябва да получават колхицин заедно с нелфинавир (вж. точка 4.4).
Билкови продукти		
Жълт кантарион	Плазмените нива на нелфинавир може да се намалят при едновременно приложение с билковия продукт жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>). Това се дължи на индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион.	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се използват едновременно с нелфинавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, жълтият кантарион трябва да се спре, да се проверят вирусните нива и по възможност нивата на нелфинавир. Нивата на нелфинавир може да се увеличат при спирането на жълтия кантарион, като може да се наложи коригиране на дозата на нелфинавир. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да се запази в продължение на най-малко 2 седмици след преустановяване на лечението.

↑ означава увеличение, ↓ означава намаление, ↔ означава минимална промяна (< 10 %)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

При проведените проучвания с плъхове върху репродуктивната токсичност при животните с дози, осигуряващи системна експозиция, сравнима с наблюдаваната след приложение на клинични дози, не се отбелязват свързани с лечението нежелани лекарствени реакции. Клиничният опит с бременни жени е ограничен. VIRACEPT трябва да бъде прилаган по време на бременност само ако очакваната полза оправдава възможния риск за фетуса.

Препоръчва се заразени с HIV жени да не кърмят бебетата си при никакви обстоятелства, за да се предотврати предаването на HIV. Проучванията при плъхове показват, че нелфинавир се екскретира в кърмата. Няма данни дали нелфинавир преминава в кърмата при хора. Майките трябва да бъдат инструктирани да преустановят кърменето, ако провеждат лечение с VIRACEPT.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VIRACEPT не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на VIRACEPT 250 mg таблетки е проучвана при контролирани клинични изпитвания с повече от 1 300 пациенти. Повечето от пациентите в тези изпитвания са получавали 750 mg три пъти дневно самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози или 1 250 mg два пъти дневно в комбинация с нуклеозидни аналози. Следните нежелани събития, поне възможно свързани с нелфинавир (т.е. нежелани реакции), се съобщават най-често: диария, гадене и обрив. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани реакции от клиничните изпитвания с нелфинавир

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания са обобщени в Таблица 2. Списъкът включва също и значимите отклонения в лабораторните показатели, които са наблюдавани с нелфинавир (на 48 седмици).

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции и изразените отклонения в лабораторните показатели от изпитвания във фаза II и фаза III (Много чести ($\geq 10\%$); чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)).

Система на организма Честота на реакцията	Нежелани реакции	
	Степен 3 и 4	Всички степени
Стомашно-чревни нарушения Много чести		Диария
Чести		Гадене, метеоризъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести		Обрив
Изследвания Чести		Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, неутропения, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, намален брой неутрофили

Деца и новородени:

Общо близо 400 пациенти получават нелфинавир в проучвания за лечение на деца (изпитвания 524, 556, PACTG 377/725 и PENTA-7) с продължителност до 96 седмици. Профилът на нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания при деца, е подобен на този при възрастните. Най-често съобщаваното нежелано събитие при деца е диария. Неутропения/левкопения е най-често наблюдаваното лабораторно отклонение. По време на тези проучвания общо под 13% от пациентите преустановяват лечението поради нежелани събития.

Постмаркетингов опит с нелфинавир

По-долу са обобщени сериозните и несериозните нежелани реакции от постмаркетинговите спонтанни съобщения (когато нелфинавир е приеман като единствен протеазен инхибитор или в комбинация с друга антиретровирусна терапия), които не са споменавани преди това в точка 4.8 и за които не може да се изключи причинно-следствена връзка с нелфинавир. Тъй като тези данни идват от системата за подаване на спонтанни съобщения, честотата на нежеланите реакции не е потвърдена.

Нарушения на имунната система:

Нечести ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): свръхчувствителност, включително бронхоспазм, пирексия, сърбеж, оток на лицето и макулопапулозен обрив или булозен дерматит.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Нечести - редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Комбинираната антиретровирусна терапия при пациенти с HIV се свързва с преразпределение на телесните масти (придобита липодистрофия), включително загуба на подкожна мастна тъкан в периферията и лицето, повишено натрупване на мастна тъкан в коремната област и вътрешните органи, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан в дорзоцервикалната област (липохипертрофия, бизонска гърбица).
Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): новопоявил се захарен диабет или влошаване на съществуващ захарен диабет.

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): повръщане, панкреатит/повишени стойности на амилаза в кръвта,
Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): подуване на корема.

Хепатобилиарни нарушения

Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): хепатит, повишение на чернодробните ензими и жълтеница, когато нелфинавир се използва в комбинация с други антиретровирусни средства.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): при ПИ, особено в комбинация с нуклеозидни аналози, се съобщава за повишена креатин фосфокиназа, миалгия, миозит и рабдомиолиза.

Съдови нарушения:

Редки ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): повишена честота на спонтанни кръвоизливи при пациенти с хемофилия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки ($\leq 0,01\%$), включително отделни съобщения: еритема мултиформе.

Педиатрична популация:

По време на постмаркетинговия опит се съобщават други нежелани реакции, изброени по-долу. Тъй като тези данни идват от системата за подаване на спонтанни съобщения, честотата на нежеланите реакции е неизвестна: хипертриглицеридемия, анемия, повишение на млечната киселина в кръвта и пневмония.

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с метаболитни отклонения като повишение на триглицеридите в кръвта, повишен холестерол в кръвта, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

При пациенти с HIV инфекция с тежък имунодефицит в началото на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция до асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Опитът с остро предозиране с VIRACEPT при хора е ограничен. Няма специфичен антидот при предозиране на нелфинавир. Ако се налага, може да се постигне елиминиране на нерезорбирания нелфинавир чрез повръщане или стомашна промивка. Може да се приложи и активен въглен, за да се подпомогне процеса на отстраняване на нерезорбирания нелфинавир. Тъй като нелфинавир се свързва с белтъците във висока степен, малко е вероятно с диализа да се отстрани значителна част от него от кръвта.

Предозирането на нелфинавир може да се свърже теоретично с удължаване на QT-интервала на ЕКГ (вж. също точка 5.3). Необходимо е проследяване на пациентите с предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства с пряко действие, АТС код: J05AE04.

Механизъм на действие: HIV протеазата е ензим, необходим за протеолитичното разцепване на вирусните полипротеинови прекурсори до отделни протеини, откривани при инфекциозен HIV. Разцепването на тези вирусни полипротеини е от съществено значение за съзряването на инфекциозния вирус. Нелфинавир се свързва обратимо с активната зона на HIV протеазата и предотвратява разцепването на полипротеините, което води до формиране на незрели, незаразни вирусни частици.

Антивирусна активност in vitro: антивирусната активност на нелфинавир *in vitro* е доказана при остра и хронична инфекция на HIV върху лимфобластни клетъчни линии, периферни кръвни лимфоцити и моноцити/макрофаги. Установено е, че нелфинавир е активен срещу широк спектър от лабораторни и клинично изолирани щамове на HIV-1 и HIV-2 щам ROD. EC₉₅ (95 % ефективна концентрация) на нелфинавир е в границите от 7 до 111 nM (средно 58 nM). Нелфинавир има адитивен до синергичен ефект срещу HIV в комбинация с инхибиторите на обратната транскриптаза зидовудин (ZDV), ламивудин (3TC), диданозин (ddI), залцитабин (ddC) и ставудин (d4T), без да се увеличава цитотоксичността.

Резистентност: Вирусът може да избегне действието на нелфинавир чрез мутация на вирусната протеаза в аминокиселините в позиция 30, 88 и 90.

In vitro: селектирани са *in vitro* HIV изолати с намалена чувствителност към нелфинавир. По време на клиничните изпитвания HIV изолати от избрани пациенти, лекувани с нелфинавир самостоятелно или в комбинация с инхибитори на обратната транскриптаза, са проследявани за фенотипни (n=19) и генотипни (n = 195, от които 157 са били подходящи за оценка) промени за период от 2 до 82 седмици. При повече от 10 % от пациентите с изолати, подходящи за оценка, са открити една или повече мутации на вирусните протеази в аминокиселините в позиции 30, 35, 36, 46, 71, 77 и 88. В изолатите на 9 от 19 пациенти, при които са проведени фенотипен и

генотипен анализ върху клинични изолати, е намерена намалена чувствителност (от 5 до 93 пъти) към нелфинавир *in vitro*. Изолатите от всичките 9 пациенти са имали една или повече мутации в гена на вирусната протеаза. Позиция 30 в аминокиселините изглежда е най-честото място на мутации.

Кръстосана резистентност *in vitro*: HIV изолати, получени от 5 пациенти по време на терапия с нелфинавир, са имали 5 до 93 пъти намаление на чувствителността към нелфинавир *in vitro* в сравнение с подобрани изходни изолати, но не са показали съответстващо намаление на чувствителността към индинавир, ритонавир, саквинавир или ампренавир *in vitro*. Обратно, след лечение с ритонавир 6 от 7 клинични изолати с намалена чувствителност към ритонавир (8 до 113 пъти) *in vitro* в сравнение с изходното ниво са показали също и намалена чувствителност към нелфинавир *in vitro* (5 до 40 пъти). HIV изолат, получен от пациент, лекуван със саквинавир, е показал намалена чувствителност към саквинавир (7 пъти), но не е показал съответстващо намаление на чувствителността към нелфинавир. Не е вероятно съществуването на кръстосана резистентност между нелфинавир и инхибиторите на обратната транскриптаза поради участие на различни прицелни ензими. Клинични изолати (n = 5) с намалена чувствителност към зидовудин, ламивудин или невирапин са останали напълно чувствителни към нелфинавир *in vitro*.

***In vivo*:** Общата честота на мутация D30N във вирусната протеаза на оценените изолати (n = 157) от пациенти, лекувани с нелфинавир като монотерапия или нелфинавир в комбинация със зидовудин и ламивудин или ставудин, е била 54,8 %. Общата честота на другите мутации, свързани с първична резистентност към ПИ, е била 9,6 % при заместване на L90M, като заместване в позиция 48, 82 и 84 не е наблюдавано.

Клинични фармакодинамични данни: установено е, че лечението с нелфинавир, самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства, намалява вирусния товар и повишава броя на CD4 клетките при HIV-1 серопозитивни пациенти. Намалението на HIV РНК, наблюдавано при монотерапия с нелфинавир, е било по-слабо изразено и по-краткотрайно. Проведени са няколко клинични изпитвания с пациенти, инфектирани с HIV-1, при които е оценяван ефекта на нелфинавир (самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологичните маркери за активност на болестта - брой CD4 клетки и вирусна РНК.

Оценявана е ефикасността на схема на лечение с VIRACEPT 250 mg таблетки два пъти дневно, в сравнение със схема на лечение три пъти дневно основно при пациенти, които не са били лекувани преди това с ПИ. Проведено е едно рандомизирано, отворено клинично изпитване за сравнение на потискането на HIV РНК от нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно с нелфинавир 750 mg три пъти дневно при пациенти, нелекувани с ПИ, получаващи също ставудин (30-40 mg два пъти дневно) и ламивудин (150 mg два пъти дневно).

Процент пациенти с HIV РНК под LOQ (чувствителни и ултрачувствителни тестове) на седмица 48				
Тест	Анализ	Viracept 2 пъти дневно (%)	Viracept 3 пъти дневно (%)	95 % CI
Чувствителни	Наблюдавани данни	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)
Ултрачувствителни	Наблюдавани данни	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 = Last observation carried forward (последното наблюдение продължава)

ITT = Intention to Treat (намерение за лечение)

NC = F: non-completers = failures (пациенти, незавършили изпитването = неуспех)

При схема на лечение с приложение два пъти дневно са наблюдавани статистически значимо по-високи максимални плазмени нива на нелфинавир в сравнение с приложението три пъти дневно. Малки, статистически незначими разлики, са наблюдавани при другите фармакокинетични показатели, без тенденция за предпочитане на едната схема на лечение в сравнение с другата. Въпреки че клинично изпитване 542 не показва статистически значими разлики между двете схеми на лечение по отношение на ефикасността при предимно нелекувани с антиретровирусни лекарства пациенти, значението на тези находки при пациенти, лекувани с антиретровирусни средства, е неизвестно.

При едно изпитване с 297 HIV-1 серопозитивни пациенти, лекувани със зидовудин и ламивудин плюс нелфинавир (2 различни дози) или зидовудин и ламивудин, прилагани самостоятелно, средният изходен брой на CD4 клетките е 288 клетки/mm³, а средната изходна плазмена HIV РНК е 5,21 log¹⁰ копия/ml (160 394 копия/ml). Средното намаление на плазмената HIV РНК, използвайки теста PCR (< 400 копия/ml), на седмица 24 е 2,33 log¹⁰ при пациенти с комбинирана терапия с нелфинавир 750 mg три пъти дневно в сравнение с 1,34 log¹⁰ при пациенти, лекувани само със зидовудин и ламивудин. На седмица 24 процентът на пациентите, чиито плазмени нива на HIV РНК спадат под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml), е 81 % и 8 % съответно за групите, лекувани с нелфинавир 750 mg три пъти дневно плюс зидовудин и ламивудин или със зидовудин и ламивудин. Средният брой на CD4 клетките на седмица 24 е повишен със 150 и 95 клетки/mm³ за групите пациенти, лекувани съответно с нелфинавир 750 mg три пъти дневно плюс зидовудин и ламивудин или със зидовудин и ламивудин. На седмица 48 приблизително 75 % от пациентите, лекувани с нелфинавир 750 mg три пъти дневно плюс зидовудин и ламивудин, остават под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml); в тази група на седмица 48 средното увеличение на броя на CD4 клетките е 198 клетки/mm³.

Не са наблюдавани значителни разлики по отношение на безопасността или поносимостта между групите с приложение два пъти и три пъти дневно, като еднакъв процент от пациентите във всяка група са получили нежелани събития с всички степени на тежест, независимо от връзката с изпитваното лекарство.

Плазмените нива на някои HIV-1 протеази инхибитори, метаболизиращи се предимно от CYP3A4, може да се повишат при едновременно приложение на ниски дози ритонавир, който инхибира този метаболизъм. Схемите на лечение на няколко протеазни инхибитори, които участват в това взаимодействие, изискват едновременно приложение на ниски дози ритонавир („подсилване”), за да се повишат плазмените нива и да се оптимизира антивирусната ефикасност. Плазмените нива на нелфинавир, който се метаболизира основно от CYP2C19 и само частично от CYP3A4, не се увеличават в голяма степен при едновременно приложение с ритонавир и поради това не е необходимо едновременно приложение на нелфинавир с ниски дози ритонавир. Две изпитвания сравняват безопасността и ефикасността на нелфинавир (неподсилен) и протеазни инхибитори, подсилени с ритонавир, всички те приложени в комбинация с други антиретровирусни средства.

M98-866 е рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване, включващо 653 пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, което проучва приложението на лопинавир/ритонавир (400/100 mg два пъти дневно, n=326), в сравнение с нелфинавир (750 mg три пъти дневно, n=327), приложени в комбинация с ламивудин (150 mg два пъти дневно) и ставудин (40 mg два пъти дневно). Медианната изходна HIV-1 РНК е 4,98 log¹⁰ копия/ml и 5,01 log¹⁰ копия/ml съответно в групата на лечение с нелфинавир и с лопинавир/ритонавир. И в двете групи медианният изходен брой на CD4+ клетките е 232 клетки/mm³. На седмица 48, 63 % от пациентите на лечение с нелфинавир и 75 % от пациентите, лекувани с лопинавир/ритонавир, са показали HIV-1 РНК < 400 копия/ml, докато 52 % от пациентите на нелфинавир и 67 %, лекувани с лопинавир/ритонавир, са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml (намерение за лечение, липса на такова = неуспех). Средното увеличение в сравнение с изходното ниво на броя на CD4+ клетките на седмица 48 е било 195 клетки/mm³ и 207 клетки/mm³ съответно в групата на лечение с нелфинавир и лопинавир/ритонавир. През периода на

лечение от 48 седмици статистически значим по-висок процент от пациентите от групата с лопинавир/ритонавир е имал HIV-1 РНК < 50 копия/ml в сравнение с групата с нелфинавир.

APV30002 е рандимизирано, отворено клинично изпитване с 649 пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, с напреднал стадий на HIV заболяване, проучващо приложението на фозампренавир/ритонавир (1 400 mg/200 mg веднъж дневно, n=322), в сравнение с нелфинавир (1 250 mg два пъти дневно n=327), приложени в комбинация с ламивудин (150 mg два пъти дневно) и абакавир (300 mg два пъти дневно). Медианната изходна HIV-1 РНК е $4,8 \log^{10}$ копия/ml и в двете групи на лечение. Медианният изходен брой на CD4+ клетките е 177 и 166 $\times 10^6$ клетки/l съответно за групата с нелфинавир и фозампренавир/ритонавир. На седмица 48 се доказва не по-лоша ефективност при 68 % от пациентите в групата, лекувана с нелфинавир, като 69 % от пациентите, лекувани с фозампренавир/ритонавир, са имали HIV-1 РНК в плазмата < 400 копия/ml, докато 53 % от пациентите с нелфинавир и 55 % от пациентите с фозампренавир/ритонавир са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml (намерение за лечение, рецидив на заболяването/преустановяване на лечението = неуспех). Медианното увеличение в сравнение с изходното ниво в броя на CD4+ клетките в продължение на 48 седмици е 207 клетки/mm³ and 203 клетки/mm³ съответно в групата с нелфинавир и фозампренавир/ритонавир. Вирусологичният неуспех е по-голям при групата пациенти, лекувани с нелфинавир (17 %) отколкото при групата с фозампренавир/ритонавир (7 %). Честотата на резистентност към НИОТ, появяваща се по време на лечението, е значително по-малка в групата с фозампренавир/ритонавир в сравнение с нелфинавир (13 % срещу 57 %; p<0,001).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на нелфинавир са проучвани при здрави доброволци и инфектирани с HIV пациенти. Не се наблюдават съществени разлики между здравите доброволци и заразените с HIV пациенти.

Резорбция: след еднократна или многократни перорално приложени дози от 500 до 750 mg (две до три таблетки от 250 mg) по време на хранене, максимални плазмени концентрации на нелфинавир се достигат обикновено за 2 до 4 часа.

След многократно прилагана доза от 750 mg през 8 часа в продължение на 28 дни (равновесно състояние), максималните плазмени концентрации (C_{max}) са средно 3-4 $\mu\text{g/ml}$, а плазмените концентрации в момента преди прилагане на поредната доза (минимални концентрации) са 1-3 $\mu\text{g/ml}$. При прилагане на еднократни дози се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата повишение на плазмените концентрации на нелфинавир; това обаче не се наблюдава при многократно приложение.

Едно фармакокинетично проучване при HIV-положителни пациенти сравнява многократното приложение на дози от 1 250 mg два пъти дневно с многократно приложение на дози от 750 mg три пъти дневно в продължение на 28 дни. При пациентите, получавали VIRACEPT два пъти дневно (n = 10), са постигнати C_{max} на нелфинавир от $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ и $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ съответно. Пациентите, получавали VIRACEPT три пъти дневно (n = 11), са постигнали максимални плазмени концентрации (C_{max}) на нелфинавир от $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ и $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ съответно. Разликата между сутрешните и следобедните или вечерните минимални концентрации при схемите на лечение с приложение на лекарството три и два пъти дневно е наблюдавана и при здрави доброволци с прием на лекарството точно през интервали от 8 или 12 часа.

Фармакокинетиката на нелфинавир е подобна по време на двукратно и трикратно приложение дневно. При пациенти AUC_{0-24} на нелфинавир при приложение на 1 250 mg два пъти дневно е $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n = 10), а при приложение на 750 mg три пъти дневно е $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n = 11). Минималната лекарствена експозиция остава най-малко двадесет пъти по-висока от средната IC_{95} през цялото време на приложение и при двете схеми на лечение. Не е установено

клиничното значение на свързването на измерванията *in vitro* с активността на лекарството и клиничния резултат. При прилагане на еднократни дози се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата повишение на плазмените концентрации на нелфинавир; това обаче не се наблюдава при многократно приложение.

Абсолютната бионаличност на VIRACEPT не е определяна.

Ефект на храната върху пероралната резорбция

Храната увеличава експозицията на нелфинавир и намалява фармакокинетичната му вариабилност по отношение на състоянието на гладно. В едно клинично изпитване здрави доброволци са получавали еднократна доза от 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки) на гладно и след нахранване (три хранения с различно съдържание на калории и мазнини). В друго клинично изпитване здравите доброволци са получавали еднократна доза от 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки) на гладно и след нахранване (две хранения с различно съдържание на мазнини). Резултатите от двете клинични изпитвания са обобщени по-долу:

Увеличение на AUC, C_{max} и T_{max} на нелфинавир след нахранване в сравнение със състояние на гладно след 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки)

Брой Kcal	% мазнини	Брой лица	Увеличение на AUC (пъти)	Увеличение на C _{max} (пъти)	Увеличение на 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

Увеличение на AUC, C_{max} и T_{max} на нелфинавир при диета с ниско съдържание на мазнини (20 %) в сравнение с високо съдържание на мазнини (50 %) по отношение на състояние на гладно след 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg таблетки)

Брой Kcal	% мазнини	Брой лица	Увеличение на AUC (пъти)	Увеличение на C _{max} (пъти)	Увеличение на T _{max} (hr)
500	20	n = 22	3,1	2,5	1,8
500	50	n = 22	5,1	3,8	2,1

Експозицията на нелфинавир се увеличава с увеличението на съдържанието на калории или мазнини в храната, приета с VIRACEPT.

Разпределение: Нелфинавир се свързва в голяма степен с протеините в серума ($\geq 98\%$).

Изчисленият обем на разпределение при животни и хора е 2-7 l/kg, което надхвърля общото количество течности и показва екстензивно навлизане на нелфинавир в тъканите.

Метаболизъм: Изпитванията *in vitro* показват, че множество изоформи на цитохром P-450, включващи CYP3A, CYP2C19/C9 и CYP2D6, участват в метаболизма на нелфинавир. В плазмата се откриват един основен и няколко второстепенни оксидативни метаболита. Основният оксидативен метаболит, M8 (*терт-бутил* хидроксид нелфинавир), има антивирусна активност *in vitro*, равна на изходното лекарство и образуването му се катализира от полиморфна форма на цитохром CYP2C19. По-нататъшното разграждане на M8 изглежда се катализира от CYP3A4. При индивиди с нормална активност на CYP2C19 плазмените нива на този метаболит са приблизително 25% от общата плазмена концентрация, свързани с нелфинавир. Очаква се, че при слаби CYP2C19 метаболитизатори или при пациенти, получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP2C19 (вж. точка 4.5), плазмените нива на нелфинавир ще бъдат повишени, докато нивата на *терт-бутил* хидроксид нелфинавир ще бъдат незначителни или неизмерими.

Елиминиране: клирънсът след перорално приложени еднократни дози (24-33 l/h) и многократни дози (26-61 l/h) показва, че нелфинавир е лекарство, което притежава средна до висока чернодробна бионаличност. Терминалният плазмен елиминационен полуживот е обикновено

3,5 до 5 часа. Голямата част (87 %) от перорално приложена доза от 750 mg ¹⁴C-нелфинавир се открива във фекалиите; общата фекална радиоактивност се определя от нелфинавир (22 %) и множество окислени метаболити (78 %). Само 1-2 % от дозата се доказва в урината, като основният компонент е непроменен нелфинавир.

Фармакокинетика при специални популации:

Деца:

При деца на възраст между 2 и 13 години клирънсът на перорално приложен нелфинавир е приблизително 2 до 3 пъти по-висок от този при възрастни, с висока степен на вариабилност между отделните индивиди. След прилагане на VIRACEPT перорален прах или филмирани таблетки по време на хранене в доза приблизително 25-30 mg/kg три пъти дневно се постигат стационарни плазмени концентрации, подобни на тези получени при възрастни пациенти, лекувани със 750 mg три пъти дневно.

Фармакокинетиката на нелфинавир е изследвана в 5 изпитвания, проведени с деца – от новородени до деца на възраст до 13 години. Пациентите са получавали VIRACEPT три или два пъти дневно по време на хранене. Схемите на дозиране и съответстващите стойности на AUC₂₄ са обобщени по-долу.

Обобщени данни за AUC₂₄ на нелфинавир в стационарно състояние при педиатрични клинични изпитвания

Протокол №	Схема на прилагане ¹	N ²	Възраст	Храна, приемана с Viracept	AUC ₂₄ (mg.h/l) Средно аритметично ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg 3 пъти дневно	14	2-13 години	Прах с мляко, хуманизирано мляко, пудинг или вода като част от лека храна или таблетка, приета с лека храна	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg 2 пъти дневно	6	3-11 години	С храна	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg 3 пъти дневно	4	2-9 месеци	С мляко	33,8 ± 8,9
PENTA 7	55 (55-83) mg/kg 2 пъти дневно	12	2-9 месеци	С мляко	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg 2 пъти дневно	10	6 седмици	Прах с вода, мляко, хуманизирано мляко, соево хуманизирано мляко или хранителни добавки	44,1 ± 27,4
			1 седмица		45,8 ± 32,1

¹ Доза, определена по протокол (действителна схема на прилагане)

² N: брой на пациентите с измерими фармакокинетични резултати

C_{trough} стойностите не са предствени в таблицата, тъй като не са налични от всички изпитвания.

Налице са и фармакокинетични данни за 86 пациенти (на възраст от 2 до 12 години), приемали VIRACEPT 25-35 mg/kg три пъти дневно в клинично изпитване AG1343-556.

Фармакокинетичните данни от клинично изпитване AG1343-556 са по-вариабилни от данните в

другите клинични изпитвания, проведени при педиатрична популация; 95 % доверителен интервал за AUC₂₄ е 9 до 121 mg.h/l.

Като общо, употребата на VIRACEPT при педиатричната популация е свързана с високо вариабилна лекарствена експозиция. Причината за тази висока вариабилност не е известна, но може да се дължи на променливия прием на храна при децата.

Пациенти в старческа възраст:

Няма данни за пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане:

Фармакокинетиката на нелфинавир след многократно прилагане не е изследвана при HIV-положителни пациенти с чернодробна недостатъчност.

Фармакокинетиката на нелфинавир след еднократна доза от 750 mg е била изследвана при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави доброволци. Наблюдавано е 49 %-69 % увеличение на AUC на нелфинавир в групата с чернодробно увреждане (Child-Turcotte клас A до C) в сравнение с групата на здравите доброволци. Не могат да се направят специални препоръки за дозиране на нелфинавир въз основа на резултатите от това проучване.

В друго клинично изпитване е оценена фармакокинетиката на нелфинавир в стационарно състояние (1250 mg два пъти дневно в продължение на 2 седмици) при възрастни HIV-серонегативни лица с леко (Child-Pugh A; n = 6) или умерено (Child-Pugh B; n = 6) чернодробно увреждане. В сравнение с контролите с нормална чернодробна функция AUC и C_{max} на нелфинавир не са се различавали значимо при лица с леко увреждане, но са били увеличени съответно с 62 % и 22 % при лица с умерено чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на изследвания *in vitro* клонирани човешки сърдечни калиеви канали (hERG) са били инхибирани с високи концентрации нелфинавир и активния му метаболит M8. 20 % от калиевите канали hERG са били инхибирани от концентрации на нелфинавир и M8, които са около 4 до 5 пъти и 70 пъти съответно по-високи от средните свободни терапевтични нива при човека. За разлика от това, при подобни дози при кучета или върху изолирана сърдечна тъкан не са наблюдавани ефекти, предполагащи удължаване на QT-интервала на ЕКГ. Клиничното значение на тези находки *in vitro* не е известно. Въз основа на данните от продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, блокиране на повече от 20 % от калиевите канали hERG може да има клинично значение. Поради това в случаите на предозиране трябва да се има предвид потенциала за удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.9).

Остра и хронична токсичност: проучванията на острата и хронична токсичност при перорално приложение са проведени върху мишки (500 mg/kg/ден), плъхове (до 1 000 mg/kg/ден) и маймуни (до 800 mg/kg/ден). При плъховете се установяват повишено тегло на черния дроб и зависима от дозата хипертрофия на тироидните фоликуларни клетки. При маймуните се наблюдава загуба на тегло и обща физическа отпадналост едновременно с общи прояви на стомашно-чревна токсичност.

Мутагенност: проучванията *in vitro* и *in vivo*, със и без метаболитно активиране показват, че нелфинавир няма мутагенна или генотоксична активност.

Карциногенност: Проведено е 2-годишно изследване на карциногенността с перорално приложение на нелфинавир мезилат при мишки и плъхове. При мишките приложението на до 1 000 mg/kg дневно не е показало данни за онкогенен ефект. При плъховете приложението на 1 000 mg/kg дневно е довело до повишена честота в сравнение с контролите на аденоми на тироидни фоликуларни клетки и карциноми. Системната експозиция е била 3 до 4 пъти по-висока отколкото при терапевтични дози, прилагани при хора. Приложението на 300 mg/kg дневно е довело до повишена честота на аденоми на тироидни фоликуларни клетки. При хронично третиране на плъхове с нелфинавир са получени ефекти, съответстващи на ензимна индукция, която при плъховете, но не и при хората, е свързана с предразположение към

неоплазми на щитовидната жлеза. Преценката на данните показва, че няма вероятност нелфинавир да има карциногенно действие при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Всяка таблетка съдържа следните помощни вещества:

Сърцевина на таблетката:

Калциев силикат

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Индигокармин (E132) като прах

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Глицерол триацетат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

VIRACEPT филмирани таблетки се предлагат в пластмасови бутилки от полиетилен с висока плътност, съдържащи 270 или 300 таблетки, със защитени от отваряне от деца запушалки от полиетилен с висока плътност с полиетиленов пласт. Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 януари 1998

Дата на последно подновяване: 23 януари 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

VIRACEPT 50 mg/g перорален прах:

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

VIRACEPT 250 mg филмирани таблетки:

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

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност, съгласно версия 1 от 30 юли 2007 г. на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска.
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- при поискване от Европейската Агенция по лекарствата.

ПДБ: Притежателят на разрешението за употреба ще подава ПДБ всяка година.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viracept 50 mg/g перорален прах
Нелфинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Бутилката съдържа 144 g перорален прах. Всеки грам от пероралния прах съдържа нелфинавир мезилат, еквивалентен на 50 mg нелфинавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също и аспартам (E951) като подсладител, захарозен палмитат, калий, естествени и изкуствени ароматизатори и други съставки. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

144 g перорален прах

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разтваря в бутилката

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/054/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

viracept 50 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Virasept 50 mg/g перорален прах
Нелфинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки грам от пероралния прах съдържа 50 mg нелфинавир (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и E951, захарозен палмитат, калий.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

144 g

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разтваря в бутилката

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C
Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

‘Лого’

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/054/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viracept 250 mg филмирани таблетки
Нелфинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 292,25 mg нелфинавир мезилат, еквивалентни на 250 mg нелфинавир като свободна база.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също и индигокармин (E132) като оцветител и други съставки.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

270 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/054/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

viracept 250 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Virasept 250 mg филмирани таблетки
Нелфинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg нелфинавир (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

270 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

‘Лого’

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/01/097/054/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И
ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viracept 250 mg филмирани таблетки
Нелфинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 292,25 mg нелфинавир мезилат, еквивалентни на 250 mg нелфинавир като свободна база.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също и индигокармин (E132) като оцветител и други съставки.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

300 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/054/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

viracept 250 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Virasept 250 mg филмирани таблетки
Нелфинавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg нелфинавир (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

300 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

Да се съхранява в оригиналната опаковка

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

‘Лого’

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/054/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

VIRACEPT 50 mg/g перорален прах Нелфинавир (Nelfinavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или обезпокоителна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viracept и за какво се използва
2. Преди да приемете Viracept
3. Как да приемате Viracept
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viracept
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRACEPT И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Какво представлява Viracept

Viracept съдържа лекарство, наречено нелфинавир, което представлява „протеазен инхибитор”. Той принадлежи към група лекарства, наречени „антиретровирусни”.

За какво се използва Viracept

Viracept се използва заедно с други „антиретровирусни” лекарства за:

- Борба с вируса на човешкия имунодефицит (HIV). Той помага за намаляване на броя на HIV частиците в кръвта.
- Увеличаване на броя на някои клетки в кръвта, които помагат за борба с инфекцията. Те се наричат CD4 бели кръвни клетки. Техният брой е особено намален, когато имате HIV инфекция. Това може да доведе до повишен риск от много видове инфекции.

Viracept не е лечение за HIV инфекцията. Вие може да продължавате да получавате инфекции или други заболявания, които се дължат на HIV. Лечението с Viracept не спира предаването на HIV на други хора по кръвен път или чрез сексуален контакт. Поради това, когато приемате Viracept, вие трябва да продължавате да предприемате подходящи предпазни мерки за избягване предаването на вируса на други хора.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ VIRACEPT

Не приемайте Viracept ако:

- сте алергични към нелфинавир или към някоя от останалите съставки (изброени в точка 6 „Допълнителна информация”).
- приемате някои от лекарствата, изброени в първата част на точка 2 „Прием на други лекарства”, „Не приемайте Viracept”.

Не приемайте Viracept, ако някое от гореизброените се отнася до Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Viracept

Попитайте Вашия лекар или фармацевт преди да вземете Viracept, ако:

- Имате проблеми с бъбреците.
- Имате повишена кръвна захар (диабет).
- Имате рядко срещана фамилна обремененост, свързана с кръвосъсирването, наречена „хемофилия”.
- Имате чернодробно заболяване, предизвикано от вируса на хепатит В или С. Лекуващият ви лекар може да пожелае да ви прави редовно кръвни изследвания.

Ако нещо от горното се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да вземете Viracept.

Пациенти с чернодробно заболяване

Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни средства, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития и може да се наложи да се изследва кръвта за контролиране на чернодробната функция. Консултирайте се с лекуващия си лекар, ако в миналото сте имали чернодробно заболяване.

Телесни масти

Комбинираната антиретровирусна терапия може да предизвика промени във формата на тялото, дължащи се на разпределението на мастната тъкан. Те може да включват загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, повишено отлагане на мастна тъкан в областта на корема и другите вътрешни органи, увеличение на гърдите и образуване на мастни буци на врата („бивола гърбица”). Причината и късните ефекти на тези състояния върху здравето не са известни засега. Свържете се с Вашия лекар, ако забележите промени в телесната мастна тъкан.

Признаци на предишни инфекции

При някои пациенти с напреднала HIV инфекция и анимнеза за опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаляване от предишни инфекции малко след началото на лечението против HIV. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да съществуват без видими симптоми. Ако забележите симптоми на инфекция, моля уведомете незабавно Вашия лекар.

Заболяване на костите (остеонекроза)

Някои пациенти, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (смърт на костната тъкан, причинена от липса на кръвоснабдяване на костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, повишият индекс на телесна маса, може да бъдат някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки (особено в бедрото, коленете и рамото) и затруднено движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете незабавно Вашия лекар.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали никакви други лекарства. Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, и растителни лекарствени продукти. Това е така, защото Viracept може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят действието на Viracept.

Не приемайте Viracept и кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- Лекарства, ерго-производни, например каберголин, ерготамин или лизурид (за болест на Паркинсон или мигрена)
- Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (при депресия или за подобряване на настроението Ви)
- Рифампицин (за туберкулоза (ТВ))

- Терфенадин или астемизол (за алергия)
- Пимозид (прилаган при психично-здравни проблеми)
- Амиодарон или хинидин (при неритмична сърдечна дейност)
- Фенобарбитал или карбамазепин (при припадъци или епилепсия)
- Триаолоам или мидазолам, приеман през устата (за тревожност или за да Ви помогнат да заспите)
- Цизаприд (при киселини или проблеми с храносмилателната система)
- Омепразол (за язва на стомаха или на червата)
- Алфуозин (за доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП))
- Силденафил (за белодробна артериална хипертония (БАХ)).
- Симвастатин или ловастатин (за понижаване на холестерола в кръвта)

Не приемайте Virasept и уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако нещо от това се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Virasept.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- Други лекарства за лечение на HIV инфекция, например ритонавир, индинавир, саквинавир и делавирдин, ампренавир, ефавиренц или невирапин.
- Перорални контрацептиви („хапчето“). Virasept може да попречи на действието на „хапчето“, така че Вие трябва да използвате други методи за предпазване от забременяване (например кондоми), докато приемате Virasept.
- Калциеви антагонисти, например бепридил (за сърдечни проблеми).
- Лекарства, подтискащи имунната система, например такролимус или циклоспорин
- Лекарства, които понижават стомашната киселинност, например лансопризол
- Флутиказон (за сенна хрема)
- Фенитоин (при припадъци или епилепсия)
- Метадон (при наркотична зависимост)
- Силденафил (за получаване и поддържане на ерекция)
- Тадалафил (за белодробна артериална хипертония (БАХ) или за получаване или задържане на ерекция)
- Варденафил (за белодробна артериална хипертония (БАХ) или за получаване или задържане на ерекция)
- Кетоконазол, итраконазол или флуконазол (при гъбични инфекции)
- Рифабутин, еритромицин или кларитромицин (при бактериални инфекции)
- Мидазолам, приложен чрез инжекция, или диазепам (за тревожност или за да ви помогнат да заспите)
- Флуоксетин, пароксетин, имипрамин, амитриптилин или тразодон (за депресия).
- Аторвастатин или други статини (за понижаване на холестерола в кръвта)
- Салметерол (за астма и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ))
- Варфарин (за понижаване на вероятността за образуване на кръвни съсиреци в организма Ви).
- Колхицин (за пристъпи на подагра или средиземноморска треска)
- Вазентан (за белодробна артериална хипертония (БАХ))

Ако нещо от горното се отнася за Вас, или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Virasept.

Прием на Virasept с храна и напитки

Приемайте Virasept с храна. Това ще помогне на организма Ви да извлече пълна полза от Вашето лекарство.

Бременност, контрацепция и кърмене

- Говорете с Вашия лекар преди да приемете Virasept, ако сте бременна или планирате бременност.
- Не кърмете докато приемате Virasept, защото може HIV да се предаде на бебето.

- Virasept може да попречи на действието на пероралните контрацептиви („хапчето”), така че Вие трябва да използвате други методи за предпазване от забременяване (например кондоми), докато приемате Virasept.
- Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е вероятно Virasept да повлияе способността Ви за шофиране или работа с инструменти или машини.

Важна информация относно някои от съставките на Virasept

- Това лекарство съдържа захароза, която е вид захар. Ако Вашият лекар Ви е казал, че не можете да понасяте или храносмилате някои захари (имате непоносимост към някои захари), говорете с него преди да приемете това лекарство. Всяка доза съдържа до 5,9 милиграма захароза, което трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.
- Това лекарство съдържа аспартам, който е източник на фенилаланин. Това може да е вредно за хора с фенилкетонурия.
- Това лекарство практически не съдържа калий, тъй като съдържа под 1 mmol (39 милиграма) калий на доза.

Ако нещо от горното се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Virasept.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ VIRASEPT

Винаги приемайте Virasept точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайните дози са описани по-долу. Следвайте тези инструкции внимателно, за да получите най-голяма полза от лечението с Virasept.

Virasept прах се използва за хора, които не могат да приемат таблетки. Virasept таблетки обикновено се препоръчва при възрастни и по-големи деца. При по-малки деца, които могат да приемат таблетки, Virasept таблетки може да се използва вместо праха за перорално приложение. Ако искате да приемате таблетки, моля вижте листовката на Virasept 250 mg таблетки.

Как да приготвят Virasept

В кутията с лекарството са приложени две мерителни лъжички:

- Бяла лъжичка от 1 грам (1 g).
- Синя лъжичка от 5 грама (5 g).

Премерете една равна лъжичка прах. Може да използвате дръжката на втората лъжичка, за да отстраните излишния прах и да заравните лъжичката (вижте картината по-долу).



- Може да смесите праха с малко количество вода, мляко, хуманизирано мляко за кърмачета, соево хуманизирано мляко, течна хранителна добавка или пудинг.
- Ако смесите праха, но не го приемете веднага, може да го съхранявате до 6 часа в хладилник.

- Не смесвайте праха с портокалов сок, ябълков сос или други кисели течности или храни. Това може да придаде на лекарството Ви горчив вкус.
- Не добавяйте течност към праха в оригиналната му опаковка

Прием на това лекарство

- **Приемайте Virasept с храната. Това ще помогне на организма Ви да извлече пълна полза от Вашето лекарство.**
- Приемайте цялото количество на сместа, която приготвяте всеки път. Така ще сте сигурни, че приемате точното количество от Вашето лекарство.
- Приемайте всички дози в точното време всеки ден. Това ще помогне на лекарството Ви да действа възможно най-добре.
- Не спирайте приема на това лекарство без да говорите с Вашия лекар преди това.

Колко да вземете

Възрастни и деца над 13 години

Virasept прах може да се приема два или три пъти дневно с храна. Таблица 1 по-долу показва обичайните дози.

Таблица 1

Доза, която трябва да се приема от възрастни и деца над 13 години			
Колко често да се приема	Брой лъжички		Колко да приемате всеки път (в грамове)
	Синя лъжичка (5 g)	Бяла лъжичка (1 g)	
Два пъти дневно	5	-	25 g
Три пъти дневно	3	-	15 g

Деца на възраст от 3 до 13 години

При деца на възраст от 3 до 13 години препоръчаната доза Virasept прах се основава на тяхното телесно тегло. Ще давате лекарството на Вашето дете два или три пъти дневно с храната.

Различните начини са показани в отделни таблици по-долу.

- **Таблица 2:** ако давате лекарството **два пъти дневно**, ще давате 50-55 mg нелфинавир всеки път за всеки kg телесно тегло.
- **Таблица 3:** ако давате лекарството **три пъти дневно**, ще давате 25-35 mg нелфинавир всеки път за всеки kg телесно тегло.

Таблица 2

Доза, която трябва да се дава два пъти дневно на деца от 3 до 13 години			
Телесно тегло на детето Ви	Брой лъжички		Колко да дадете всеки път (в грамове)
	Синя лъжичка (5 g)	Бяла лъжичка (1 g)	
7,5 до 8,5 kg	1	плюс	3
8,5 до 10,5 kg	2	-	
10,5 до 12 kg	2	плюс	2
12 до 14 kg	2	плюс	4
14 до 16 kg	3	плюс	1
16 до 18 kg	3	плюс	3
18 до 22 kg	4	плюс	1
над 22 kg	5	-	
			25 g

Таблица 3

Доза, която трябва да се дава три пъти дневно на деца от 3 до 13 години			
Телесно тегло на детето Ви	Брой лъжички		Колко да дадете всеки път (в грамове)
	Синя лъжичка (5 g)	Бяла лъжичка (1 g)	
7,5 до 8,5 kg	1		5 g
8,5 до 10,5 kg	1	плюс	1
10,5 до 12 kg	1	плюс	2
12 до 14 kg	1	плюс	3
14 до 16 kg	2		
16 до 18 kg	2	плюс	1
18 до 22 kg	2	плюс	3
над 22 kg	3		
			15 g

Ако сте приели повече от необходимата доза Virasept

Ако приемете повече Virasept отколкото е необходимо, говорете с лекар или фармацевт, или отидете направо в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си. Освен другите неща, много големи дози Virasept може да предизвикат проблеми със сърдечния ритъм.

Ако сте пропуснали да приемете Virasept

Ако забравите да вземете някоя доза, вземете я веднага щом се сетите.

- Ако обаче е време за следващата Ви доза, пропуснете забравената доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Virasept

Не спирайте приема на това лекарство без да говорите първо с Вашия лекар. Приемайте всички дози в точното време всеки ден. Това ще помогне на лекарството Ви да действа възможно най-добре.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Virasept може да има нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При това лекарство може да се проявят следните нежелани реакции.

Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

- **Алергични реакции.** Признаците могат да включват затруднено дишане, повишена температура, сърбеж, подуване на лицето и кожни обриви, които понякога може да образуват мехури.
- **Засилено кървене, ако имате хемофилия.** Ако имате хемофилия тип А или В, в редки случаи кървенето може да се засили.
- **Заболяване на костите (остеонекроза).** Признаците може да включват скованост на ставите, болки (особено на бедрото, колената и рамото) и затруднено движение. Някои пациенти, които приемат комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият заболяване на костите, наречено остеонекроза (смърт на костната тъкан, предизвикана от липса на кръвоснабдяване на костта).
- **Инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция и анамнеза за опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции малко след началото на лечението против HIV. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрене на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да съществуват без видими симптоми.

Ако забележите нещо от споменатото по-горе, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции, за които трябва да говорите с Вашия лекар

Ако получите някоя нежелана реакция от този списък или забележите някоя нежелана реакция, която не е изброена в тази листовка, моля кажете на Вашия лекар.

Много чести (засягат повече от 1 на 10 души):

- Диария.

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 души):

- Обрив.
- Отделяне на газове.
- Гадене.
- Нисък брой на определен вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (неутрофили).
- Отклонения в резултатите от кръвни изследвания, които показват колко добре работят черния дроб или мускулите.

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души):

- Повръщане.
- Панкреатит. Признаците включват силна болка в стомаха, която се разпространява към гърба.
- Комбинираното антиретровирусно лечение може да предизвика промени във формата на тялото поради промени в разпределението на мастната тъкан. Те може да включват загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, повишено отлагане на мастна тъкан в коремната област (корема) и други вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни натрупвания в областта на врата („бизонска гърбица”). Причината за това състояние и късните му ефекти върху здравето засега не са известни.

Редки (засягат по-малко от 1 на 1 000 души):

- Пожълтяване на кожата или очите. Това може да бъде признак на чернодробен проблем, например хепатит или жълтеница.
- Тежка форма на обрив (еритема мултиформе).
- Подуване на корема.
- Висока кръвна захар (диабет) или влошаване на диабета.

- Има редки съобщения за мускулна болка, повишена чувствителност или слабост, особено при комбинирана антиретровирусна терапия, включваща протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни, като са причинявали мускулна дегенерация (рабдомиолиза).

Други нежелани реакции, които също се съобщават:

- Комбинираната антиретровирусна терапия може да причини също и повишение на млечната киселина и захарта в кръвта, хиперлипемия (повишение на мастите в кръвта) и резистентност към инсулин.
- Нисък брой червени кръвни клетки (анемия).
- Белодробно заболяване (пневмония).
- Има съобщения за случаи на захарен диабет или повишени нива на кръвната захар при пациенти, получаващи това лечение или друг протеазен инхибитор

Нежелани реакции при деца

Близо 400 деца (на възраст от 0 до 13 години) получават Virasept в клинични проучвания. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца, са подобни на тези, наблюдавани при възрастните. Най-често съобщаваната нежелана реакция при деца е диария. Нежеланите реакции много рядко довеждат до преустановяване на приема на Virasept

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRASEPT

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка.
- Смесеният разтвор може да се съхранява в хладилник до 6 часа.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Virasept

- Активното вещество на Virasept е нелфинавир. Всеки грам от пероралния прах съдържа количество нелфинавир мезилат, което дава 50 mg нелфинавир.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, малтодекстрин, калиев дихидрогенфосфат, кросповидон, хидроксипропил метилцелулоза, аспартам (E951), захарозен палмитат и естествени и изкуствени ароматизатори.

Как изглежда Virasept и какво съдържа опаковката

Virasept 50 mg/g перорален прах е бял до почти бял. Той се предлага в пластмасови бутилки със защитени от деца пластмасови запушалки. Всяка бутилка съдържа 144 грама прах и се предлага с лъжичка от 1 грам (бяла) и лъжичка от 5 грама (синя).

Приказател на разрешението за употреба и производител

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 32 81 00

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 25 72 00

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

VIRACEPT 250 mg филмирани таблетки Нелфинавир (Nelfinavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или обезпокоителна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viracept и за какво се използва
2. Преди да приемете Viracept
3. Как да приемате Viracept
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viracept
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRACEPT И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Какво представлява Viracept

Viracept съдържа лекарство, наречено нелфинавир, което представлява „протеазен инхибитор”. Той принадлежи към група лекарства, наречени „антиретровирусни”.

За какво се използва Viracept

Viracept се използва заедно с други „антиретровирусни” лекарства за:

- Борба с вируса на човешкия имунодефицит (HIV). Той помага за намаляване на броя на HIV частиците в кръвта.
- Увеличаване на броя на някои клетки в кръвта, които помагат за борба с инфекцията. Те се наричат CD4 бели кръвни клетки. Техният брой е особено намален, когато имате HIV инфекция. Това може да доведе до повишен риск от много видове инфекции.

Viracept не е лечение за HIV инфекцията. Вие може да продължавате да получавате инфекции или други заболявания, които се дължат на HIV. Лечението с Viracept не спира предаването на HIV на други хора по кръвен път или чрез сексуален контакт. Поради това, когато приемате Viracept, вие трябва да продължавате да предприемате подходящи предпазни мерки за избягване предаването на вируса на други хора.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ VIRACEPT

Не приемайте Viracept ако:

- сте алергични към нелфинавир или към някоя от останалите съставки (изброени в точка 6 „Допълнителна информация”).
- приемате някои от лекарствата, изброени в първата част на точка 2 „Прием на други лекарства”, „Не приемайте Viracept”.

Не приемайте Viracept, ако някое от гореизброените се отнася до Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Viracept

Попитайте Вашия лекар или фармацевт преди да вземете Viracept, ако:

- Имате проблеми с бъбреците.
- Имате повишена кръвна захар (диабет).
- Имате рядко срещана фамилна обремененост, свързана с кръвосъсирването, наречена „хемофилия“.
- Имате чернодробно заболяване, предизвикано от вируса на хепатит В или С. Лекуващият ви лекар може да пожелае да ви прави редовно кръвни изследвания.

Ако нещо от горното се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да вземете Viracept.

Пациенти с чернодробно заболяване

Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни средства, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития и може да се наложи да се изследва кръвта за контролиране на чернодробната функция. Консултирайте се с лекуващия си лекар, ако в миналото сте имали чернодробно заболяване.

Телесни масти

Комбинираната антиретровирусна терапия може да предизвика промени във формата на тялото, дължащи се на разпределението на мастната тъкан. Те може да включват загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, повишено отлагане на мастна тъкан в областта на корема и другите вътрешни органи, увеличение на гърдите и образуване на мастни буци на врата („бивола гърбица“). Причината и късните ефекти на тези състояния върху здравето не са известни засега. Свържете се с Вашия лекар, ако забележите промени в телесната мастна тъкан.

Признаци на предишни инфекции

При някои пациенти с напреднала HIV инфекция и анимнеза за опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции малко след началото на лечението против HIV. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да съществуват без видими симптоми. Ако забележите симптоми на инфекция, моля уведомете незабавно Вашия лекар.

Заболяване на костите (остеонекроза)

Някои пациенти, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (смърт на костната тъкан, причинена от липса на кръвоснабдяване на костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, повишият индекс на телесна маса, може да бъдат някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост на ставите, болки (особено в бедрото, коленете и рамото) и затруднено движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете незабавно Вашия лекар.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали никакви други лекарства. Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, и растителни лекарствени продукти. Това е така, защото Viracept може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят действието на Viracept.

Не приемайте Viracept и кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- Лекарства, съдържащи ерго-алкалоиди, напр. каберголин, ерготамин или лизурид (за болест на Паркинсон или мигрена)
- Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (за депресия или подобряване на настроението Ви)
- Рифампицин (за туберкулоза (ТВ))

- Терфенадин или астемизол (за алергия)
- Пимозид (използван при психични здравни проблеми)
- Амиодарон или хинидин (при неравномерен сърдечен ритъм)
- Фенобарбитал или карбамазепин (за припадъци или епилепсия)
- Триазолам или мидазолам, приеман през устата (за тревожност или за да ви помогнат да спите)
- Цизаприд (за киселини или проблеми с храносмилателната ви система)
- Омепразол (за язви на стомаха или червата)
- Алфузозин (за доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП))
- Силденафил (за белодробна артериална хипертония (БАХ))
- Симвастатин или ловастатин (за понижаване на холестерола в кръвта)

Не приемайте Virasept и уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако нещо от това се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Virasept.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- Други лекарства за HIV инфекция, напр. ритонавир, индинавир, саквинавир и делавирдин, ампренавир, ефавиренц или невирапин
- Перорални контрацептиви („хапчето“). Virasept може да попречи на действието на „хапчето“, така че Вие трябва да използвате други методи за предпазване от забременяване (напр. кондоми), докато приемате Virasept
- Калциеви антагонисти, напр. бепридил (за проблеми със сърцето)
- Лекарства, подтискащи имунната система, напр. такролимус или циклоспорин
- Лекарства, които понижават стомашната киселинност, напр. лансопрозол
- Флутиказон (за сенна хрема)
- Фенитоин (за припадъци или епилепсия)
- Метадон (при лекарствена зависимост)
- Силденафил (за получаване или задържане на ерекция)
- Тадалафил (за белодробна артериална хипертония (БАХ) или за получаване или задържане на ерекция)
- Варденафил (за белодробна артериална хипертония (БАХ) или за получаване или задържане на ерекция)
- Кетоконазол, итраконазол или флуконазол (за гъбичкови инфекции)
- Рифабутин, еритромицин или кларитромицин (за бактериални инфекции)
- Мидазолам, прилаган инжекционно, или диазепам (за тревожност или за да Ви помогнат да заспите)
- Флуоксетин, пароксетин, имипрамин, амитриптилин или тразодон (за депресия)
- Аторвастатин или други статини (за понижаване на холестерола в кръвта)
- Салметерол (за астма и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ))
- Варфарин (за понижаване на вероятността за образуване на кръвни съсиреци в организма Ви)
- Колхицин (за пристъпи на подагра или средиземноморска треска)
- Бозентан (за белодробна артериална хипертония (БАХ))

Ако нещо от горното се отнася за Вас, или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Virasept.

Прием на Virasept с храна и напитки

Приемайте Virasept с храна. Това ще помогне на организма Ви да извлече пълна полза от Вашето лекарство.

Бременност, контрацепция и кърмене

- Говорете с Вашия лекар преди да приемете Virasept, ако сте бременна или планирате бременност.
- Не кърмете докато приемате Virasept, защото може HIV да се предаде на бебето.

- Virasept може да попречи на действието на пероралните контрацептиви („хапчето”), така че Вие трябва да използвате други методи за предпазване от забременяване (например кондоми), докато приемате Virasept.
- Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не е вероятно Virasept да повлияе способността Ви за шофиране или работа с инструменти или машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ VIRACEPT

Винаги приемайте Virasept точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайните дози са описани по-долу. Следвайте тези инструкции внимателно, за да получите най-голяма полза от лечението с Virasept.

Virasept таблетки трябва да се приемат през устата. Те трябва да се поглъщат цели и да се приемат по време на хранене.

При възрастни или деца, които не могат да приемат таблетки, Virasept таблетки може да се сложат във вода и да се приемат както следва:

- Таблетките се слагат в половин чаша вода и се разбъркват с лъжица.
- След като таблетката се разтвори, мътната синкава течност се размесва добре и се приема веднага.
- Чашата се изплаква с половин чаша вода и се изпива, за да е сигурно, че е приета цялата доза.

Не се препоръчва кисела храна или сок (напр. портокалов сок, ябълков сок или ябълково пюре) да се приема с VIRACEPT, защото заедно те може да имат горчив вкус.

Като алтернатива вместо това може да се приема Virasept 50 mg/g прах за перорално приложение. Ако искате да приемате прах вместо таблетки, моля вижте листовката на Virasept 50 mg/g прах за перорално приложение.

Прием на това лекарство

- **Приемайте Virasept с храната. Това ще помогне на организма ви да извлече пълна полза от Вашето лекарство.**
- Приемайте цялата доза в точното време всеки ден. Това ще помогне на лекарството Ви да действа възможно най-добре.
- Не спирайте приема на това лекарство без да говорите с Вашия лекар преди това.

Колко да вземете

Възрастни и деца над 13 години

Virasept таблетки може да се приема два или три пъти дневно с храна. Таблица 1 по-долу показва обичайните дози.

Таблица 1

Доза, която трябва да се приема от възрастни и деца над 13 години		
Колко често да се приема	Брой таблетки	Колко да приемате всеки път (в милиграми)
Два пъти дневно	5	1250 mg
Три пъти дневно	3	750 mg

Деца на възраст от 3 до 13 години

За деца на възраст от 3 до 13 години препоръчаната доза Virasept таблетки се основава на тяхното телесно тегло. Внимателно проследявайте наддаването на тегло на Вашето дете, за да сте сигурни, че се приема подходящата обща дневна доза.

- Когато Вашето дете тежи 18 kg или повече, може да давате таблетките два или три пъти дневно.
- Когато Вашето дете тежи 18 kg или по-малко, трябва да давате таблетките три пъти дневно.

Различните начини са показани в отделни таблици по-долу.

- **Таблица 2:** ако давате лекарството **два пъти дневно** (при деца с тегло 18 kg или повече), ще давате 50-55 mg нелфинавир всеки път за всеки kg телесно тегло.
- **Таблица 3:** ако давате лекарството **три пъти дневно**, ще давате 25-35 mg нелфинавир всеки път за всеки kg телесно тегло, **освен при деца, които тежат от 10,5 до 12 kg, от 12 до 14 kg и от 18 до 22 kg.** На тези деца ще се дават различен брой таблетки при всяко хранене. Таблицата показва също препоръчвания общ брой Virasept таблетки, който ще се дават на децата всеки ден въз основа на тяхното тегло.

Таблица 2

Доза, която трябва да се дава два пъти дневно на деца от 3 до 13 години, които тежат повече от 18 kg	
Телесно тегло на детето Ви	Брой таблетки
18 до 22 kg	4
над 22 kg	5

Таблица 3

Доза, която да се прилага три пъти дневно на деца на възраст 3 до 13 години, които тежат повече от 7,5 kg				
Телесно тегло на пациента в kg	Препоръчван брой таблетки при всяко хранене			Общ брой таблетки дневно
	Брой таблетки на закуска	Брой таблетки на обяд	Брой таблетки на вечеря	
7.5 до 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 до 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 до 12 kg*	2	1	1	4
12 до 14 kg*	2	1	2	5
14 до 16 kg	2	2	2	6
16 до 18 kg	2	2	2	6
18 до 22 kg*	3	2	2	7
над 22 kg	3	3	3	9

* На деца с това тегло ще се дават различен брой таблетки в рамките на деня. Вашият лекар ще проследява броя на HIV вирусните частици и броя на CD4 белите кръвни клетки на Вашето дете, за да е сигурно, че се повлиява от терапията.

Важно е да се приемат точния брой таблетки за всяка доза. Трябва да проследявате Вашето дете при приема на таблетките, за да сте сигурни, че то приема препоръчания брой таблетки с храната, за съответната телесна маса.

Ако сте приели повече от необходимата доза Virasept

Ако приемете повече Virasept отколкото е необходимо, говорете с лекар или фармацевт, или отидете направо в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си. Освен другите неща, много големи дози Virasept може да предизвикат проблеми със сърдечния ритъм.

Ако сте пропуснали да приемете Virasept

Ако забравите да вземете някоя доза, вземете я веднага щом се сетите.

- Ако обаче е време за следващата Ви доза, пропуснете забравената доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Virasept

Не спирайте приема на това лекарство без да говорите първо с Вашия лекар. Приемайте всички дози в точното време всеки ден. Това ще помогне на лекарството Ви да действа възможно най-добре.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Virasept може да има нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При това лекарство може да се появят следните нежелани реакции.

Свържете се веднага с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

- **Алергични реакции.** Признаците могат да включват затруднено дишане, повишена температура, сърбеж, подуване на лицето и кожни обриви, които понякога може да образуват мехури.
- **Засилено кървене, ако имате хемофилия.** Ако имате хемофилия тип А или В, в редки случаи кървенето може да се засили.

- **Заболяване на костите (остеонекроза).** Признаците може да включват скованост на ставите, болки (особено на бедрото, колената и рамото) и затруднено движение. Някои пациенти, които приемат комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият заболяване на костите, наречено остеонекроза (смърт на костната тъкан, предизвикана от липса на кръвоснабдяване на костта).
- **Инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция и анамнеза за опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции малко след началото на лечението против HIV. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да съществуват без видими симптоми.

Ако забележите нещо от споменатото по-горе, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции, за които трябва да говорите с Вашия лекар

Ако получите някоя нежелана реакция от този списък или забележите някоя нежелана реакция, която не е изброена в тази листовка, моля кажете на Вашия лекар.

Много чести (засягат повече от 1 на 10 души):

- Диария.

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 души):

- Обрив.
- Отделяне на газове.
- Гадене.
- Нисък брой на определен вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (неутрофили).
- Отклонения в резултатите от кръвните изследвания, които показват колко добре работят черния дроб или мускулите.

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души):

- Повръщане.
- Панкреатит. Признаците включват силна болка в стомаха, която се разпространява към гърба.
- Комбинираното антиретровирусно лечение може да предизвика промени във формата на тялото поради промени в разпределението на мастната тъкан. Те може да включват загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, повишено отлагане на мастна тъкан в коремната област (корема) и други вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни натрупвания в областта на врата („бизонска гърбица”). Причината за това състояние и късните му ефекти върху здравето засега не са известни.

Редки (засягат по-малко от 1 на 1000 души):

- Пожълтяване на кожата или очите. Това може да бъде признак на чернодробен проблем, например хепатит или жълтеница.
- Тежка форма на обрив (еритема мултиформе).
- Подуване на корема.
- Висока кръвна захар (диабет) или влошаване на диабета.
- Има редки съобщения за мускулна болка, повишена чувствителност или слабост, особено при комбинирана антиретровирусна терапия, включваща протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни, като са причинявали мускулна дегенерация (рабдомиолиза).

Други нежелани реакции, които също се съобщават:

- Комбинираната антиретровирусна терапия може да причини също и повишение на млечната киселина и захарта в кръвта, хиперлипемия (повишение на мастите в кръвта) и резистентност към инсулин.
- Нисък брой червени кръвни клетки (анемия).

- Белодробно заболяване (пневмония).
- Има съобщения за случаи на захарен диабет или повишени нива на кръвната захар при пациенти, получаващи това лечение или друг протеазен инхибитор.

Нежелани реакции при деца

Близко 400 деца (на възраст от 0 до 13 години) получават Virasept в клинични проучвания. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца, са подобни на тези, наблюдавани при възрастните. Най-често съобщаваната нежелана реакция при деца е диария. Нежеланите реакции много рядко довеждат до преустановяване на приема на Virasept.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRASEPT

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Virasept

- Активното вещество на Virasept е нелфинавир. Всяка таблетка съдържа 250 mg нелфинавир
- Другите съставки са: калциев силикат, кросповидон, магнезиев стеарат, индигокармин (E132) като прах, хипромелоза и глицерол триацетат.

Как изглежда Virasept и какво съдържа опаковката

Virasept филмирани таблетки се предлага в пластмасови бутилки със защитени от деца запушалки. Всяка бутилка съдържа 270 или 360 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 25 72 00

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба