

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VIRACEPT 50 mg/g perorální prášek.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Láhev obsahuje 144 g perorálního prášku. Jeden gram perorálního prášku obsahuje nelfinaviri mesilas v množství odpovídajícím 50 mg nelfinavirum.

### Pomocné látky:

- Obsahuje sacharyl-palmitát: 10,0 mg na jeden gram perorálního prášku. 10,0 mg sacharoso-monopalmitátu (ester) teoreticky odpovídá nejvýše 5,9 mg plně hydrolyzované sacharózy
- Obsahuje aspartam (E951): 20,0 mg aspartamu na jeden gram perorálního prášku
- Obsahuje draslík: 50,0 mg hydrogenfosforečnanu draselného, což odpovídá 22,5 mg draslíku na jeden gram perorálního prášku

Viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální prášek.

Bílý až šedobílý amorfni prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

VIRACEPT je indikován k antiretrovirální kombinované léčbě lidského imunodeficitu způsobeného virem (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí od 3 let věku a starších.

U pacientů, kteří v minulosti užívali inhibitory proteázy (PI), by měly být při volbě nelfinaviru zváženy výsledky individuálních testů virové rezistence a původní léčba.

Viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem VIRACEPT má zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

VIRACEPT se podává perorálně a měl by být vždy podáván s jídlem (viz bod 5.2).

Pacienti starší 13 let: VIRACEPT 250 mg tablety je doporučen k léčbě dospělých pacientů a starších dětí (viz Souhrn údajů o přípravku VIRACEPT 250 mg tablety). Doporučená dávka přípravku VIRACEPT 50 mg/g perorální prášek je **1250 mg dvakrát denně nebo 750 mg třikrát denně** pacientům, kteří nejsou schopni polykat tablety. Všichni pacienti starší 13 let by měli užívat **bud'** 5 modrých zarovnaných pětigramových odměrek dvakrát denně, **nebo** 3 modré zarovnané pětigramové odměrky prášku třikrát denně. Účinnost režimu podávání 2x denně oproti podávání 3x denně byla hodnocena především u pacientů dosud neléčených jinými inhibitory proteáz (viz bod 5.1).

*Pacienti od 3 do 13 let:* pro děti je doporučena úvodní dávka **50 – 55 mg/kg** tělesné hmotnosti podávané **dvakrát denně** nebo **25 - 35 mg/kg** hmotnosti **tříkrát denně**. Dětem, které dokáží užívat tablety, lze podávat namísto přípravku VIRACEPT 50 mg/g perorální prášek přípravek VIRACEPT 250 mg tablety (viz Souhrn údajů o přípravku pro VIRACEPT tablety).

Pokud se u dětí **od 3 do 13 let věku** VIRACEPT perorální prášek dává **dvakrát denně, používají se k odměření dávek obě odměrky - bílá (1gramová) a modrá (5gramová)** tak, jak je uvedeno v následující tabulce. Lékař předepisující lék by měl doporučit pacientovi používat rukojeť druhé odměrky ke shrnutí prášku navršeného v první odměrce tak, aby odměrka byla zarovnaná.

| <b>Dávky podávané dvakrát denně u dětí ve věku 3 až 13 let</b> |                                        |      |                                      |                                                   |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b><u>Tělesná hmotnost pacienta v kg</u></b>                   | <b><u>Modrá odměrka</u></b><br>5 gramů |      | <b><u>Bílá odměrka</u></b><br>1 gram | <b><u>Celkový počet gramů prášku na dávku</u></b> |
| 7,5 až 8,5 kg                                                  | 1                                      | plus | 3                                    | 8 g                                               |
| 8,5 až 10,5 kg                                                 | 2                                      |      | -                                    | 10 g                                              |
| 10,5 až 12 kg                                                  | 2                                      | plus | 2                                    | 12 g                                              |
| 12 až 14 kg                                                    | 2                                      | plus | 4                                    | 14 g                                              |
| 14 až 16 kg                                                    | 3                                      | plus | 1                                    | 16 g                                              |
| 16 až 18 kg                                                    | 3                                      | plus | 3                                    | 18 g                                              |
| 18 až 22 kg                                                    | 4                                      | plus | 1                                    | 21 g                                              |
| více než 22 kg                                                 | 5                                      |      | -                                    | 25 g                                              |

Pokud se u dětí **od 3 do 13 let věku** VIRACEPT perorální prášek dává **tříkrát denně, používají se k odměření dávek obě odměrky - bílá (1gramová) a modrá (5gramová)** tak, jak je uvedeno v následující tabulce. Lékař předepisující lék by měl doporučit pacientovi používat rukojeť druhé odměrky ke shrnutí prášku navršeného v první odměrce tak, aby odměrka byla zarovnaná.

| <b>Dávky podávané tříkrát denně u dětí ve věku 3 až 13 let</b> |                                        |      |                                      |                                                   |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b><u>Tělesná hmotnost pacienta v kg</u></b>                   | <b><u>Modrá odměrka</u></b><br>5 gramů |      | <b><u>Bílá odměrka</u></b><br>1 gram | <b><u>Celkový počet gramů prášku na dávku</u></b> |
| 7,5 až 8,5 kg                                                  | 1                                      |      |                                      | 5 g                                               |
| 8,5 až 10,5 kg                                                 | 1                                      | plus | 1                                    | 6 g                                               |
| 10,5 až 12 kg                                                  | 1                                      | plus | 2                                    | 7 g                                               |
| 12 až 14 kg                                                    | 1                                      | plus | 3                                    | 8 g                                               |
| 14 až 16 kg                                                    | 2                                      |      |                                      | 10 g                                              |
| 16 až 18 kg                                                    | 2                                      | plus | 1                                    | 11 g                                              |
| 18 až 22 kg                                                    | 2                                      | plus | 3                                    | 13 g                                              |
| Více než 22 kg                                                 | 3                                      |      |                                      | 15 g                                              |

Perorální prášek může být rozmíchán v malém množství vody, mléka, mléčné dětské výživy, sójové dětské výživy, sójového mléka, nápoje připraveného z dietetických přípravků nebo pudinku. Jakmile je směs jednou smíchána, musí být její celý objem podán pacientovi, aby bylo dosaženo plné dávky. Pokud není směs spotřebována okamžitě, musí být uchovávána v chladničce, ale doba uchovávání nesmí překročit 6 hodin. Kyselé potraviny nebo džusy (např. pomerančový džus, jablečný džus nebo jablečná šťáva) se nedoporučují kombinovat s přípravkem VIRACEPT, protože tato kombinace může způsobovat hořkou chuť. VIRACEPT perorální prášek by neměl být rekonstituován s vodou ve svém originálním obalu.

Poškození ledvin a jater: v současné době nejsou k dispozici specifické údaje o HIV pozitivních pacientech s poškozením ledvin, a tak nelze stanovit specifická pravidla pro dávkování (viz bod 4.4). Nelfinavir je metabolizován a vylučován především játry. Nejsou k dispozici specifické údaje o pacientech s poškozením jater, a tak nelze stanovit specifická pravidla pro dávkování (viz bod 5.2). Je třeba zvýšené opatrnosti při podávání přípravku VIRACEPT pacientům s poruchami jaterních nebo renálních funkcí.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Současné podávání s léky s úzkou terapeutickou šíří a které jsou metabolizovány CYP3A4 [např. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, chinidin, pimoqid, triazolam, perorálně podávaný midazolam (upozornění pro parenterálně podávaný midazolam viz bod 4.5), deriváty námlotových alkaloidů, lovastatin a simvastatin, alfuzosin a sildenafil, je-li užíván k léčbě plicní arteriální hypertenze (užití sildenafilu a dalších inhibitorů PDE-5 u pacientů s erektilní dysfunkcí, viz bod 4.5)].

Účinné induktory CYP3A (např. rifampicin, fenobarbital a karbamazepin) snižují plasmatické koncentrace nelfinaviru.

Současné podávání s rifampicinem je kontraindikováno vzhledem ke snížení expozice nelfinaviru. Lékaři by neměli užívat účinné induktory CYP3A4 v kombinaci s Viraceptem a měli by zvážit užití alternativních přípravků, pokud je pacient léčen VIRACEPTEM (viz bod 4.5).

Pacienti užívající léky obsahující nelfinavir nesmějí současně užívat přípravky z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), neboť společné podávání může vést ke snížení plasmatických koncentrací nelfinaviru a omezení jeho terapeutické účinnosti (viz bod 4.5).

VIRACEPT by neměl být podáván společně s omeprazolem z důvodu snížení expozice vůči nelfinaviru a jeho aktivního metabolitu M8 (terciární butyl-hydroxynelfinavir). Toto může vést ke ztrátě virologické odpovědi a k rezistenci na VIRACEPT (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je třeba upozornit, že VIRACEPT nezajistí vyléčení infekce HIV, takže se u nich mohou rozvinout infekce nebo onemocnění spojená s HIV infekcí, a že VIRACEPT nesnižuje riziko přenosu HIV infekce sexuální cestou nebo krví.

Syndrom imunitní reakce: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout závažná reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Onemocnění jater: Bezpečnost a účinnost nelfinaviru nebyla stanovena u pacientů s výrazným doprovodným onemocněním jater. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou terapií, je zvýšené riziko závažných a život ohrožujících hepatálních nežádoucích účinků. V případě souběžné antivirové léčby hepatitidy B nebo C je třeba se informovat o současně podávaných lécích v jednotlivých souhrnech údajů o těchto přípravcích.

U pacientů se stávající jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, je v průběhu kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterních funkcí a tito pacienti by měli být monitorováni v souladu s běžnou praxí. Jestliže u těchto pacientů dojde k náznaku zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo ukončení léčby. Použití nelfinaviru u pacientů se

středně závažnou poruchou funkce jater nebylo studováno. Protože tyto studie dosud nebyly provedeny, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností; může dojít ke zvýšení hladiny nelfinaviru a/nebo ke zvýšení hladin jaterních enzymů.

Pacientům s poruchou jaterních funkcí se nemá podávat spolu s přípravkem VIRACEPT kolchicin.

**Osteonekróza:** Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

**Zhoršená funkce ledvin:** Vzhledem k tomu, že je nelfinavir silně vázán na plazmatické bílkoviny, není pravděpodobné, že by byl významně odstraňován hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto není zapotřebí žádných zvláštních opatření ani úprav dávkování.

Pacientům s poruchou renálních funkcí se nemá podávat spolu s přípravkem VIRACEPT kolchicin.

**Diabetes mellitus a hyperglykémie:** U některých pacientů léčených inhibitory proteázy bylo pozorováno propuknutí diabetu, hyperglykémie nebo exacerpace stávajícího diabetu mellitu. U některých z těchto pacientů dosáhla hyperglykémie těžkého stupně, případně byla kombinována s ketoacidózou. Řada z těchto pacientů ovšem trpěla dalšími komplikacemi a užívala léky, které samy mohou přispět k propuknutí diabetu nebo hyperglykémie.

**Pacienti s hemofilii:** Byly hlášeny případy zvýšené krvácivosti včetně spontánní tvorby kožních hematomů a hemartrózy u pacientů s hemofilií A a B léčených inhibitory proteázy. U některých pacientů bylo nutno podat faktor VIII. Ve více než polovině hlášených případů bylo přesto v léčbě inhibitory proteáz pokračováno, nebo byla léčba znovu zahájena, jestliže byla přerušena. Příčinná souvislost je možná, ale mechanismus tohoto účinku nebyl dosud vysvětlen. Pacienty s hemofilií je tedy třeba upozornit na zvýšenou možnost krvácení.

**Lipodystrofie:** U HIV pacientů byla kombinovaná antiretrovirová léčba spojena se změnou distribuce tělesného tuku (získaná lipodystrofie). Dlouhodobé následky těchto procesů jsou v současné době neznámé. Znalosti o tomto procesu nejsou kompletní. Existuje hypotéza o spojení mezi viscerální lipomatózou, inhibitory proteázy, lipoproteinů a inhibitory reverzní transkriptázy typu nukleosidových analogů (NRTIs). Zvýšené riziko lipodystrofie je spojováno s individuálními dispozicemi, jako je starší věk, a faktory souvisejícími s léky, jako je delší trvání antiretrovirové léčby a s tím spojené metabolické poruchy. Klinické vyšetření pacienta by mělo zahrnovat posouzení možných somatických změn v souvislosti se změnou distribuce tělesného tuku. Pozornost by měla být věnována stanovení sérových lipidů a krevní glukózy nalačno. Poruchy lipidů by měly být léčeny odpovídajícím způsobem (viz bod 4.8).

**Inhibitory PDE5:** Zvláštní opatrnost je třeba věnovat předepisování sildenafilu, tadalafilu nebo vardenafilu k léčbě erektilní dysfunkce pacientům užívajícím přípravek VIRACEPT. Při společném podávání přípravku VIRACEPT s těmito léčivými přípravky se očekává zvýšení jejich koncentrací, což může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům, jako jsou hypotenze, synkopa, změny zraku a prolouhovaná erekce (viz bod 4.5). Společné užití sildenafilu předepsaného k léčbě plicní arteriální hypertenze s přípravkem VIRACEPT je kontraindikováno (viz bod 4.3).

**Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny):** Inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou interagovat s proteázovými inhibitory a zvyšovat riziko myopatie, včetně rabdomyolýzy. Společné použití proteázových inhibitorů s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno. Další inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou rovněž interagovat s proteázovými inhibitory a je třeba je používat s opatrností.

**Pomocné látky:** VIRACEPT perorální prášek obsahuje sladidlo aspartam (E951). Aspartam je zdrojem fenylalaninu a je proto nevhodný pro pacienty s fenylketonurií.

VIRACEPT perorální prášek obsahuje draslík.

VIRACEPT perorální prášek také obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, s glukózo-galaktózovou malabsorpcí a s vrozenou nedostatečností sacharázy-izomaltázy by tento přípravek neměli užívat.

Další údaje o pomocných látkách viz bod 2 a 6.1.

Nedoporučuje se současné podávání salmeterolu spolu s přípravkem VIRACEPT. Tato kombinace může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulárních nežádoucích účinků souvisejících se salmeterolem, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nelfinavir je primárně metabolizován prostřednictvím izoenzymů CYP3A4 a CYP2C19 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Nelfinavir je rovněž inhibitor CYP3A4. Na základě *in vitro* údajů je nepravděpodobné, že by nelfinavir při koncentracích v terapeutickém rozmezí inhiboval další izoformy cytochromu P450.

Kombinace s jinými léčivými přípravky: Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání přípravku VIRACEPT společně s látkami, které jsou induktory, inhibitory a/nebo substráty CYP3A4; tyto kombinace mohou vyžadovat zvláštní úpravu dávek (viz také body 4.3 a 4.5).

Substráty CYP3A4: Současné podávání s následujícími látkami, které jsou substrátem CYP3A4 a které mají úzkou terapeutickou šíři, je kontraindikováno:

terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, chinidin, deriváty nárcisových alkaloidů, pimozid, perorální midazolam, triazolam, alfuzosin a sildenafil, je-li užíván k léčbě plicní arteriální hypertenze (viz bod 4.3).

Očekává se, že současné podávání proteázových inhibitorů a sildenafilu povede k podstatnému zvýšení koncentrací sildenafilu a může mít za následek zvýšení frekvence nežádoucích účinků, které mají souvislost s podáváním sildenafilu, včetně hypotenze, poruch zraku a priapismu.

U dalších substrátů CYP3A4 může být nutné snížit jejich dávku nebo zvolit alternativní přípravek (tabulka 1).

Souběžné podávání nelfinaviru s flutikason-propionátem může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací flutikason-propionátu. Je vhodné zvážit alternativy, které nejsou metabolizovány pomocí CYP3A4, jako je např. beklometason.

Souběžné podání trazodonu a nelfinaviru může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací trazodonu a mělo by být zváženo snížení dávky trazodonu.

Souběžné podávání nelfinaviru se simvastatinem nebo lovastatinem může vést k významnému zvýšení plasmatických koncentrací simvastatinu a lovastatinu a je kontraindikováno (viz bod 4.3). Je vhodné zvážit alternativy, které nejsou substrátem CYP3A4, jako je např. pravastatin nebo fluvastatin. Další inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou rovněž interagovat s proteázovými inhibitory a je třeba je používat s opatrností.

Nedoporučuje se společné podávání salmeterolu spolu s přípravkem VIRACEPT. Tato kombinace může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulárních nežádoucích účinků souvisejících se salmeterolem, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie.

Společné podávání warfarinu a přípravku VIRACEPT může ovlivnit koncentrace warfarinu.

V průběhu léčby přípravkem VIRACEPT, zvláště při zahájení léčby, se doporučuje pečlivé monitorování INR (international normalized ratio).

Induktory metabolických enzymů: Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital a karbamazepin) mohou snižovat plasmatické koncentrace nelfinaviru a jejich společné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při podávání nelfinaviru společně s dalšími přípravky, které indukují CYP3A4, je třeba zvýšené pozornosti. Očekává se, že plasmatické koncentrace midazolamu budou

významně vyšší, pokud bude midazolam podáván perorálně, a proto by neměl být společně s nelfinavirem podáván. Parenterální midazolam by měl být s nelfinavirem podáván pouze na jednotkách intenzivní péče, aby bylo zaručeno pečlivé klinické sledování. Pokud bude podána více než jedna dávka midazolamu, měla by být zvážena úprava dávky (tabulka 1).

**Inhibitory metabolických enzymů:** Při současném podávání nelfinaviru s inhibitory CYP2C19 (např. flukonazol, fluoxetin, paroxetin, lansoprazol, imipramin, amitriptylin a diazepam) lze očekávat, že dojde ke snížení konverze nelfinaviru na hlavní aktivní metabolit M8 (*terciární butyl-hydroxynelfinavir*) a současně ke zvýšení plasmatických hladin nelfinaviru (viz bod 5.2). Omezené údaje z klinické studie s pacienty, kterým byl podáván jeden nebo více těchto léčivých přípravků s nelfinavirem naznačují, že klinicky významný účinek na bezpečnost a účinnost se neočekává. Tento účinek však nelze vyloučit.

V tabulce 1 jsou shrnuty interakce nelfinaviru s vybranými léčivy, které popisují vliv nelfinaviru na farmakokinetiku společně podávaného léčiva a vliv dalších léčivých látek na farmakokinetiku nelfinaviru.

**Tabulka 1. Interakce a doporučená dávkování v kombinaci s jinými léčivými přípravky**

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použitá ve studii) | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                       | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</b>                        |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                     |                                                                           | Nebýly pozorovány klinicky významné interakce mezi nelfinavirem a nukleosidovými analogy. V současné době není důkaz nedostatečného účinku zidovudinu v CNS, který by mohl být spojován s prostým snížením plasmatických hladin zidovudinu při současném podávání s nelfinavirem. Protože se doporučuje podávat didanosin nalačno, měl by být VIRACEPT podán (s jídlem) hodinu po nebo více než dvě hodiny před didanosinem. |
| <b>Inhibitory proteázy</b>                                                          |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ritonavir 500 mg jednorázově (Nelfinavir 750 mg 3x denně po 6 dní)                  | AUC ritonaviru ↔<br>Cmax ritonaviru ↔<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ritonavir 500 mg 2x denně, 3 dávky (Nelfinavir 750 mg jednorázově)                  | Koncentrace ritonaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 152 %                | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použitá ve studii)</b>                                                                                       | <b>Vliv na hladinu léčiva<br/>Změna v %</b>                                                                                                                                     | <b>Doporučení pro současné podávání</b>                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ritonavir 100 mg nebo 200 mg 2x denně<br>(Nelfinavir 1250 mg 2x denně ranní podávání)<br>Ritonavir 100 mg nebo 200 mg 2x denně<br>(Nelfinavir 1250 mg 2x denně večerní podávání) | Koncentrace ritonaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 20%<br>AUC M8 metabolitu ↑ 74%<br><br>Koncentrace ritonaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 39 %<br>AUC M8 metabolitu ↑ 86% | Nebyly signifikantní rozdíly nízkých dávek ritonaviru (100 nebo 200 mg 2x denně) ve vlivu na AUC nelfinaviru a metabolitu M8. Klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven.                                                                                      |
| Indinavir 800 mg jednorázově<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně po 7 dní)<br><br>Indinavir 800 mg každých 8 hodin po 7 dní<br>(Nelfinavir 750 mg jednorázově)                        | AUC indinaviru ↑ 51%<br>C <sub>max</sub> indinaviru ↔<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena<br>Koncentrace indinaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 83%                           | Bezpečnost kombinace indinavir + nelfinavir nebyla stanovena                                                                                                                                                                                                       |
| Sachinavir 1200 mg jednorázově<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně po 4 dny)<br>Sachinavir 1200 mg 3x denně<br>(Nelfinavir 750 mg jednorázově)                                        | AUC sachinaviru ↑ 392%<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena<br>Koncentrace sachinaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 30%                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Amprenavir 800 mg 3x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)                                                                                                                       | AUC amprenaviru ↔<br>C <sub>min</sub> amprenaviru ↑ 189%<br>AUC nelfinaviru ↔                                                                                                   | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Nenukleosidové analogy inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI)</b>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Efavirenz 600 mg 1x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)                                                                                                                        | AUC efavirenzu ↑ 20%<br>AUC nelfinaviru ↓ 20%                                                                                                                                   | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                       |
| Delavirdin 400 mg 3x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)                                                                                                                       | AUC delavirdinu ↓ 31 %<br>AUC nelfinaviru ↑ 107 %                                                                                                                               | Bezpečnost kombinace dosud nebyla stanovena; kombinace se nedoporučuje                                                                                                                                                                                             |
| Nevirapin                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                 | Není nutná úprava dávky, pokud je nevirapin podáván s nelfinavirem.                                                                                                                                                                                                |
| <b>Protiinfekční látky</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rifabutin 300 mg 1x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)<br><br>Rifabutin 150 mg 1x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)                                                       | AUC rifabutinu ↑ 207 %<br>AUC nelfinaviru ↓ 32 %<br><br>AUC rifabutinu ↑ 83 %<br>AUC nelfinaviru ↓ 23 %                                                                         | Redukce dávky rifabutinu na 150 mg denně je nutná, pokud je podáván spolu s nelfinavirem 750 mg 3x denně nebo 1250 mg 2x denně.<br>Redukce dávky rifabutinu na 150 mg denně je nutná, pokud je podáván spolu s nelfinavirem 750 mg 3x denně nebo 1250 mg 2x denně. |
| Rifampicin 600 mg denně po 7 dní<br>(Nelfinavir 750 mg každých 8 hodin po 5-6 dní)                                                                                               | Koncentrace rifampicinu neměřena<br>AUC nelfinaviru ↓ 82%                                                                                                                       | Je kontraindikováno současné užívání rifampicinu a nelfinaviru.                                                                                                                                                                                                    |



| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii)         | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                               | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ketokonazol                                                                                 | Koncentrace ketokonazolu neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑35%         | Společné podávání nelfinaviru a silného inhibitoru CYP3A-ketokonazolu - vedlo k 35% zvýšení AUC nelfinaviru. Změny v koncentracích nelfinaviru nejsou považovány za klinicky významné a nejsou potřeba žádné úpravy dávek při současném podávání ketokonazolu a nelfinaviru.                                                                          |
| <b>Perorální antikoncepce</b>                                                               |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 17 α-ethinylestradiol 35 µg denně po 15 dní<br>(Nelfinavir 750 mg každých 8 hodin po 7 dní) | AUC ethinylestradiolu ↓47%<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena    | Antikoncepce s ethinylestradiolem by neměla být podávána s nelfinavirem. Měla by být zvážena jiná antikoncepční opatření.                                                                                                                                                                                                                             |
| Norethisteron 0,4 mg denně po 15 dní<br>(Nelfinavir 750 mg každých 8 hodin po 7 dní)        | AUC norethisteronu ↓18%<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena       | Antikoncepce s norethisteronem by neměla být podávána s nelfinavirem. Měla by být zvážena jiná antikoncepční opatření.                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)</b>                                               |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                             |                                                                   | Protože zvýšené koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy mohou způsobit myopatii včetně rabdomyolýzy, není jejich kombinace s nelfinavirem doporučována.                                                                                                                                                                                              |
| Simvastatin nebo lovastatin (Nelfinavir 1250 mg 2x denně)                                   | AUC simvastatinu ↑305 %<br>Koncentrace AUC ↔ nelfinaviru neměřena | Kombinace simvastatinu nebo lovastatinu a nelfinaviru je kontraindikována (viz kontraindikace).                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Atorvastatin 10 mg denně<br>(Nelfinavir 1250 mg 2x denně)                                   | AUC atorvastatinu ↑74 %<br>Koncentrace AUC nelfinaviru neměřena   | Atorvastatin je metabolicky méně závislý na CYP3A4. Pokud je užíván s nelfinavirem, měla by být podávána nejmenší možná dávka atorvastatinu.                                                                                                                                                                                                          |
| Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin                                                      |                                                                   | Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A4 a interakce s nelfinavirem se neočekávají. Je-li při léčbě nelfinavirem indikována současně léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, je doporučeno podávat pravastatin nebo fluvastatin. Rosuvastatin může být také s nelfinavirem podáván, ale pacienti by měli být pečlivě monitorováni. |
| <b>Antikonvulziva</b>                                                                       |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fenytoin 300 mg denně po 7 dní<br>(Nelfinavir 1250 mg 2x denně po 14 dní)                   | AUC fenytoinu ↓29%<br>Volný fenytoin ↓28%                         | Nedoporučuje se žádná změna dávky nelfinaviru. Nelfinavir může způsobit snížení AUC fenytoinu: proto by měly být během současného podávání s nelfinavirem monitorovány koncentrace fenytoinu.                                                                                                                                                         |

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii)                             | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                                                                                                                         | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhibitory protonové pumpy</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Omeprazol 20 mg 2x denně po 4 dny podávány 30 minut před nelfinavirem<br>(Nelfinavir 1250 mg 2x denně po 4 dny) | Koncentrace omeprazolu neměřena<br>AUC nelfinaviru ↓36%<br>Cmax nelfinaviru ↓37%<br>Cmin nelfinaviru ↓39%<br>AUC M8 metabolitu ↓92%<br>Cmax M8 metabolitu ↓ 89%<br>Cmin M8 metabolitu ↓ 75% | Omeprazol by neměl být podáván současně s nelfinavirem. Absorpce nelfinaviru může být snížena při zvýšení pH žaludku, a to nezávisle na příčině. Současné užívání nelfinaviru s omeprazolem může vést ke ztrátě virologické odpovědi, a proto je současná léčba kontraindikována. Při současném podávání nelfinaviru s jinými inhibitory protonové pumpy je třeba opatrnosti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Sedativa/Anxiolytika</b>                                                                                     |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Midazolam                                                                                                       | Nebyly provedeny žádné studie interakcí při společném podání nelfinaviru a benzodiazepinů                                                                                                   | Midazolam je velkou měrou metabolizován CYP3A4. Současné podávání midazolamu s nelfinavirem může způsobit velké zvýšení koncentrace tohoto benzodiazepinu. Na základě dat pro jiné inhibitory CYP3A4 se očekávají signifikantně vyšší plazmatické koncentrace midazolamu při jeho perorálním podávání. Proto by nelfinavir neměl být podáván současně s perorálně podaným midazolamem. Pokud je podáván současně nelfinavir s parenterálně podaným midazolamem, mělo by tak být učiněno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo za podobných podmínek, které zajistí intenzivní sledování a adekvátní péči v případě útlumu dechu nebo prolongované sedace. Měla by být zvážena úprava dávky midazolamu, zvláště pokud je podáván vícekrát než jednorázově. |
| <b>Antagonisté H1 receptoru, agonisté serotoninového receptoru</b>                                              |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Terfenadin, astemizol, cisaprid                                                                                 | Nelfinavir zvyšuje plazmatické koncentrace terfenadinu. Podobné interakce jsou pravděpodobné i pro astemizol a cisaprid.                                                                    | Nelfinavir nesmí být podáván s terfenadinem, astemizolem ani cisapridem kvůli možným závažným a/nebo život ohrožujícím arytmiím.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Antagonisté endotelinových receptorů</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bosentan                                                                                                        | Nebyl hodnocen. Společné užívání bosentanu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny bosentanu.                                                                                       | Pokud je bosentan podáván společně s nelfinavirem, je třeba pacientovu snášenlivost bosentanu monitorovat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii) | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                                       | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analgetika</b>                                                                   |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Methadon 80 mg ± 21 mg denně > 1 měsíc<br>(Nelfinavir 1250 mg 2x denně po 8 dní)    | AUC methadonu ↓47%                                                                                        | Žádný pacient v této studii neměl abstinenční příznaky, nicméně by se mělo díky farmakokinetickým změnám očekávat, že někteří pacienti léčení touto kombinací mohou mít abstinenční příznaky a vyžadovat zvýšení dávky methadonu.<br>AUC methadonu může být při současném podání s nelfinavirem snížena, proto může být během současné léčby nelfinavirem vyžadována zvýšená dávka methadonu. |
| <b>Inhalační/nosní steroidy</b>                                                     |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Flutikason                                                                          | ↑ Flutikasonu                                                                                             | Souběžné podání flutikason-propionátu a přípravku VIRACEPT může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací flutikason-propionátu. Je třeba je podávat s opatrností. Zvláště při dlouhodobém podávání je vhodné zvážit podání alternativ flutikason-propionátu, které nejsou metabolizovány CYP3A4, jako je např. beklometason.                                                                 |
| <b>Antidepresiva</b>                                                                |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Trazodon                                                                            | ↑ Trazodonu                                                                                               | Souběžné podávání trazodonu s přípravkem VIRACEPT může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací trazodonu. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností a měly by být zváženy nižší dávky trazodonu.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Inhibitory PDE-5 k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH)</b>                  |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tadalafil                                                                           | Nebyl hodnocen. Společné užívání tadalafilu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny tadalafilu.   | Společné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze s přípravkem VIRACEPT se nedoporučuje.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sildenafil                                                                          | Nebyl hodnocen. Společné užívání sildenafilu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny sildenafilu. | Podávání sildenafilu spolu s přípravkem VIRACEPT je kontraindikováno (viz kontraindikace).                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Inhibitory PDE-5 k léčbě erektilní dysfunkce (ED)</b>                            |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tadalafil                                                                           | Nebyl hodnocen. Společné užívání tadalafilu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny tadalafilu.   | Užívá se při zvýšeném sledování nežádoucích účinků souvisejících se zvýšenou expozicí tadalafilu.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sildenafil                                                                          | Nebyl hodnocen. Společné užívání sildenafilu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny sildenafilu. | Sildenafil v úvodní dávce nepřesahující 25 mg za 48 hodin. Užívá se při zvýšeném sledování nežádoucích účinků souvisejících se zvýšenou expozicí sildenafilu.                                                                                                                                                                                                                                 |
| Vardenafil                                                                          | Nebyl hodnocen. Společné užívání vardenafilu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny vardenafilu. | Užívá se při zvýšeném sledování nežádoucích účinků souvisejících se zvýšenou expozicí vardenafilu.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii) | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                                                                                                                                                                             | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Přípravky k léčbě dny</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kolchicin                                                                           | Nebyl hodnocen. Společné užívání kolchicinu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny kolchicinu.                                                                                                                                         | Pokud je u pacientů s normálními renálními nebo jaterními funkcemi nutná léčba nelfinavirem, doporučuje se snížení dávky kolchicinu nebo přerušení léčby kolchicinem. Pacientům s poruchou jaterních nebo renálních funkcí se nemá kolchicin s nelfinavirem podávat (viz bod 4.4).                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Rostlinné přípravky</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Třezalka tečkovaná</i>                                                           | Plazmatické hladiny nelfinaviru mohou být sníženy současným užíváním přípravků z třezalky tečkované ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Toto je způsobeno indukcí enzymů metabolizujících léky a/nebo transportních proteinů třezalkou tečkovanou. | Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou nesmí být užívány současně s nelfinavirem. Pokud pacient již přípravky z třezalky tečkované užívá, ukončete podávání přípravků z třezalky tečkované, kontrolujte hladiny virů a je-li možno, hladiny nelfinaviru. Hladiny nelfinaviru se mohou zvýšit po ukončení podávání preparátů z třezalky tečkované a může být potřeba upravit dávku nelfinaviru. Indukční efekt třezalky tečkované může přetrvávat nejméně 2 týdny po ukončení léčby. |

↑ značí vzestup, ↓ značí pokles, ↔ značí minimální změnu (< 10 %)

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V reprodukčních studiích na potkaních nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve vztahu k podávanému přípravku v dávkách poskytujících systémovou expozici srovnatelnou s expozicí pozorovanou při podávání klinicky užívaných dávek. Klinické zkušenosti u těhotných žen jsou omezené. VIRACEPT by měl být podáván těhotným ženám pouze pokud očekávaný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

HIV pozitivním ženám se za žádných okolností nedoporučuje kojit, aby nedošlo k přenosu HIV na dítě. Studie na potkanech v laktaci prokázaly, že nelfinavir je vylučován do mateřského mléka. Nejsou k dispozici údaje o vylučování nelfinaviru do lidského mateřského mléka. Kojícím matkám musí být doporučeno přerušit kojení, pokud užívají VIRACEPT.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

VIRACEPT nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku VIRACEPT 250 mg tablety byla studována v kontrolovaných klinických studiích s více než 1300 pacienty. Většina pacientů v těchto studiích byla léčena nelfinavirem v dávce 750 mg třikrát denně jako jediným lékem nebo v kombinaci s nukleosidovými analogy, nebo v dávce 1250 mg dvakrát denně v kombinaci s nukleosidovými analogy. Následující nežádoucí příhody, které mají přinejmenším pravděpodobnou souvislost s podáváním nelfinaviru (tj. nežádoucí účinky), se

vyskytovaly nejčastěji: průjem, nausea a vyrážka. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s nelfinavirem

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích shrnuje tabulka 2. Jsou uvedeny také významné abnormální laboratorní výsledky, které byly pozorovány v souvislosti s nelfinavirem (po 48 týdnech).

**Tabulka 2: Incidence nežádoucích účinků a významných abnormálních laboratorních výsledků zjištěných ve studiích fáze II a III (velmi časté ( $\geq 10\%$ ); časté ( $\geq 1\%$  až  $< 10\%$ ))**

| Tělesný systém<br>Frekvence reakce | Nežádoucí účinky |                                                                                                                                           |
|------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Stupeň 3 a 4     | Všechny stupně                                                                                                                            |
| Gastrointestinální poruchy         |                  |                                                                                                                                           |
| Velmi časté                        |                  | Průjem                                                                                                                                    |
| Časté                              |                  | Nausea, nadýmání                                                                                                                          |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně      |                  |                                                                                                                                           |
| Časté                              |                  | Vyrážka                                                                                                                                   |
| Vyšetření                          |                  |                                                                                                                                           |
| Časté                              |                  | Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, neutropenie, zvýšení kreatinfosforinázy v krvi, pokles počtu neutrofilů |

#### Děti a novorozenci:

Celkem přibližně 400 pacientů užívalo v pediatrických léčebných studiích (studie 524, 556, PACTG 377/725 a PENTA-7) nelfinavir až po dobu 96 týdnů. Profil nežádoucích účinků, který byl zaznamenán během pediatrických klinických studií, byl podobný profilu u dospělých. Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem u dětí byl průjem. Z laboratorních abnormalit byly nejčastěji zaznamenané neutropenie/leukopenie. Během těchto studií muselo méně než 13% pacientů přerušit léčbu v důsledku nežádoucích účinků.

#### Zkušenosti s nelfinavirem po uvedení přípravku na trh

Závažné i nezávažné spontánní nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh (v případech, kdy byl nelfinavir užíván jako jediný inhibitor proteázy nebo v kombinaci s další antiretrovirovou terapií), které nebyly uvedeny v bodě 4.8 a u nichž nelze vyloučit příčinný vztah k nelfinaviru, jsou shrnuty níže. Vzhledem k tomu, že tyto údaje pocházejí ze systému hlášení spontánních nežádoucích příhod, nebyla frekvence nežádoucích účinků ověřena.

#### Poruchy imunitního systému:

Méně časté ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ): hypersenzitivní reakce zahrnující bronchospasmus, horečku, svědění, otok obličeje a vyrážku makulopapulózní nebo bulózní dermatitidu.

#### Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté – vzácné ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ): Kombinovaná antiretrovirová léčba byla u HIV pacientů spojena s redistribucí tělesného tuku (získaná lipodystrofie), včetně ztráty periferního a obličejového podkožního tuku, zvýšení nitrobršního a viscerálního tuku, hypertrofie prsů a akumulace dorsocervikálního tuku (lipohypertrofie bizoní hrb).

Vzácné ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): nové propuknutí diabetu mellitu nebo zhoršení stávajícího diabetu mellitu.

#### Gastrointestinální poruchy:

Méně časté ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ): zvracení, pankreatitida/zvýšená amyláza v krvi.

Vzácné ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): abdominální distenze

#### Poruchy jater a žlučových cest:

*Vzácné* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): hepatitida, zvýšené hladiny jaterních enzymů a žloutenka, pokud je nelfinavir užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

*Vzácné* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, myalgie, myozitida a rabdomyolýza byly hlášeny při podávání inhibitorů proteázy, především při současném podávání s nukleosidovými analogy.

#### Cévní poruchy:

*Vzácné* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): zvýšení spontánní krvácivosti u pacientů s hemofilií.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

*Velmi vzácné* ( $\leq 0,01\%$ ), včetně ojedinělých případů: Erythema multiforme

#### Pediatrická populace

Další nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a jsou uvedeny níže. Jliž tyto údaje pocházejí ze systému spontánních hlášení, frekvence nežádoucích účinků není známa: hypertriglyceridémie, anémie, zvýšení laktátu v krvi a pneumonie.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapie (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Kombinovaná antiretrovirová léčba byla spojena s metabolickými abnormalitami, jako je zvýšení sérových triglyceridů, zvýšení sérového cholesterolu, insulinová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktacidémie. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem VIRACEPT u lidí jsou omezené. Není k dispozici specifické antidotum k léčbě předávkování. V případě potřeby lze eliminovat nevstřebaný nelfinavir zvracením nebo výplachem žaludku. Lze rovněž podat živočišné uhlí za účelem podpory vyloučení nevstřebaného nelfinaviru. Vzhledem k vysokému stupni vazby nelfinaviru na plasmatické bílkoviny není dialýza vhodnou metodou k eliminaci nelfinaviru z krve.

Předávkování nelfinavirem může být teoreticky spojeno s prodloužením QT intervalu na EKG (viz také bod 5.3). Z těchto důvodů je nutné sledování předávkovaných pacientů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: přímo působící antivirotikum, ATC kód: J05AE04

**Mechanismus účinku:** HIV proteáza je enzym nutný ke štěpení prekurzorových virových polyproteinů na jednotlivé proteiny přítomné v HIV. Štěpení virových polyproteinů je nezbytné pro maturaci infekčního viru. Nelfinavir se reverzibilně váže na aktivní místo HIV proteázy a zabráňuje štěpení polyproteinových řetězců, což vede k formování nezralých a tedy neinfekčních virových částic.

Antivirová aktivita in vitro: Antivirová aktivita nelfinaviru *in vitro* byla demonstrována na akutně i chronicky infikovaných lymfoblastoidních buněčných liniích, periferních lymfocytech a monocitech/makrofázích. Nelfinavir byl účinný vůči širokému spektru laboratorních kmenů a klinických izolátů HIV-1 a HIV-2 kmene ROD. EC95 (95 % efektivní koncentrace) je v rozpětí od 7 do 111 nM (průměr 58 nM). Nelfinavir vykazoval aditivní až synergický efekt proti HIV v kombinaci s inhibitory reverzní transkriptázy zidovudinem (ZDV), lamivudinem (3TC), didanosinem (ddI), zalcitabinem (ddC) a stavudinem (d4T) bez zvýšené cytotoxicity.

Rezistence: Resistence viru na nelfinavir může vzniknout mutací virové proteázy na pozicích aminokyselin č. 30, 88 a 90.

In vitro: HIV izoláty se sníženou citlivostí vůči nelfinaviru byly selektovány *in vitro*. U HIV izolátů od vybraných pacientů léčených nelfinavirem samotným nebo v kombinaci s inhibitory reverzní transkriptázy byly vyhodnoceny fenotypové (n=19) a genotypové (n=195, z nich 157 bylo zhodnotitelných) změny v klinických studiích trvajících od 2 do 82 týdnů. Jedna nebo více mutací virové proteázy v pozicích aminokyselin 30, 35, 36, 46, 71, 77 a 88 byla nalezena u > 16 % pacientů infikovaných vyhodnotitelnými izoláty. U 9 z celkového počtu 19 pacientů, u kterých byla provedena jak fenotypová tak genotypová analýza klinických izolátů, byla prokázána snížená citlivost (5 až 93-násobná) vůči nelfinaviru *in vitro*. Izoláty od těchto 9 pacientů vykazovaly jednu nebo více mutací genu virové proteázy. Aminokyselina v pozici 30 se ukázala být nejčastějším místem mutací.

Zkřížená rezistence in vitro: U HIV izolátů získaných od 5 pacientů během léčby nelfinavirem bylo prokázáno 5 až 93-násobné snížení citlivosti vůči nelfinaviru *in vitro* ve srovnání s odpovídajícími izoláty na začátku léčby, ale nebylo prokázáno shodné snížení citlivosti vůči indinaviru, ritonaviru, Sachinaviru nebo amprenaviru *in vitro*. Na druhé straně po léčbě ritonavirem 6 ze 7 klinických izolátů se sníženou citlivostí vůči ritonaviru (8 až 113-násobné) *in vitro* ve srovnání s odpovídajícími izoláty na začátku léčby také vykazovalo sníženou citlivost vůči nelfinaviru *in vitro* (5 až 40-násobné). U HIV izolátu získaného od pacienta léčeného Sachinavirem byla prokázána snížená citlivost vůči Sachinaviru (7-násobná), ale nebylo prokázáno shodné snížení citlivosti vůči nelfinaviru. Zkřížená rezistence mezi nelfinavirem a inhibitory reverzní transkriptázy není pravděpodobná s ohledem na odlišné cílové enzymy. Klinické izoláty (n=5) se sníženou citlivostí vůči zidovudinu, lamivudinu nebo nevirapinu si zachovávají plnou citlivost vůči nelfinaviru *in vitro*.

In vivo: Celková incidence mutací v pozici D30N virové proteázy u zhodnotitelných izolátů (n=157) od pacientů léčených nelfinavirem samotným nebo v kombinaci se zidovudinem a lamivudinem nebo stavudinem byla 54,8 %. Celková incidence ostatních mutací spojených s primární rezistencí vůči inhibitorům proteázy byla 9,5 % pro substituci v poloze L90M, zatímco substituce v pozicích 48, 82 a 84 nebyly pozorovány.

Klinicko-farmakodynamická data: Při léčbě HIV-1 pozitivních pacientů nelfinavirem samotným nebo v kombinaci s ostatními antiretrovirovými přípravky dochází k prokázanému snížení virové nálože a vzestupu CD4<sup>+</sup> lymfocytů. Snížení HIV RNA pozorované při monoterapii nelfinavirem bylo nižší a trvalo kratší dobu. Účinek nelfinaviru (samotného nebo v kombinaci s ostatními antiretrovirovými přípravky) na biologické markery aktivity onemocnění - počet CD4<sup>+</sup> lymfocytů a virovou nálož - byl vyhodnocen v několika studiích s HIV-1 infikovanými pacienty.

Bylo provedeno porovnání účinku podávání VIRACEPTU 250 mg tablety dvakrát denně s účinkem podávání třikrát denně pacientům, kteří nebyli dosud léčeni inhibitory proteázy. V randomizované otevřené klinické studii byla porovnána suprese HIV RNA nelfinavirem v dávce 1 250 mg dvakrát denně oproti nelfinaviru v dávce 750 mg třikrát denně u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory proteázy a kteří rovněž užívali stavudin (30 – 40 mg dvakrát denně) a lamivudin (150 mg dvakrát denně).

| Procento pacientů s HIV RNA pod úrovní LOQ (senzitivní a ultrasenzitivní testy) ve 48. týdnu |                |                            |                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Test                                                                                         | Analýza        | Viracept dvakrát denně (%) | Viracept třikrát denně (%) | 95 % CI   |
| Senzitivní                                                                                   | Zjištěné údaje | 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) |
| Ultrasenzitivní                                                                              | Zjištěné údaje | 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 = Použití posledního platného stanovení (Last observation carried forward)

ITT = Analýza Intent to treat (všichni léčeni pacienti, bez ohledu na délku léčby)

NC=F: nedokončená léčba=selhání léčby (non-completers=failures)

Při dávkování dvakrát denně byla zaznamenána statisticky významně vyšší vrcholová plazmatická hladina nelfinaviru oproti dávkování třikrát denně. V dalších farmakokinetických parametrech byly pozorovány malé, statisticky nevýznamné rozdíly, které však nejsou důvodem k upřednostňování jednoho dávkovacího režimu před druhým. Studie 542 neprokázala statisticky významný rozdíl účinnosti dvou výše uvedených dávkovacích režimů u pacientů, kteří nebyli léčeni antiretrovirovými léčivými. Význam tohoto nálezu u pacientů, kteří byli v minulosti léčeni antiretrovirovými léčivými, však není znám.

Ve studii s 297 HIV-1 seropozitivními pacienty, kteří byli léčeni zidovudinem, lamivudinem a nelfinavirem (byla použita dvě různá schémata dávkování), nebo pouze zidovudinem a lamivudinem, byla při zahájení průměrná hodnota CD4+ lymfocytů 288 buněk/mm<sup>3</sup> a průměrná hodnota virové nálože HIV RNA 5,21 log<sup>10</sup> kopií/ml (160 394 kopií/ml). Po 24 týdnech byl při použití PCR metody (<400 kopií/ml) pozorován průměrný pokles hladin plazmatické HIV RNA o 2,33 log<sup>10</sup> u pacientů léčených kombinovanou terapií s nelfinavirem 3x denně 750 mg ve srovnání s poklesem o 1,34 log<sup>10</sup> u pacientů léčených pouze zidovudinem a lamivudinem. Podíl pacientů, u nichž po 24 týdnech léčby došlo k poklesu hladin plazmatické HIV RNA pod hranici citlivosti použité metody (<400 kopií/ml), činil 81 % u pacientů léčených nelfinavirem v dávce třikrát denně 750 mg spolu se zidovudinem a lamivudinem a 8 % u pacientů léčených pouze zidovudinem a lamivudinem. Průměrná hodnota CD4+ lymfocytů vzrostla ve stejné době o 150 buněk/mm<sup>3</sup> u pacientů léčených nelfinavirem v dávce třikrát denně 750 mg společně se zidovudinem a lamivudinem a o 95 buněk/mm<sup>3</sup> u pacientů léčených pouze zidovudinem a lamivudinem. Po 48 týdnech zůstaly u přibližně 75 % pacientů léčených nelfinavirem třikrát denně 750 mg společně se zidovudinem a lamivudinem hodnoty plazmatické HIV RNA pod hranici detekovatelnosti (<400 kopií/ml) a průměrný počet CD4+ lymfocytů vzrostl v této skupině o 198 buněk/mm<sup>3</sup>.

Ve skupinách pacientů užívajících přípravky v dávkování dvakrát denně a třikrát denně nebyly zaznamenány významné rozdíly v bezpečnosti a toleranci léčby. V obou léčebných větvích bylo stejné procento pacientů nežádoucími příhodami všech stupňů intenzity, bez ohledu na příčinnou souvislost s léčbou.

Plazmatické hladiny určitých inhibitorů HIV-1 proteázy metabolizovaných zejména cestou CYP3A4 mohou být při současném podávání nízkých dávek ritonaviru zvýšeny, neboť ritonavir je inhibitorem této metabolické cesty. Léčebná schémata pro inhibitory proteázy, které podléhají této interakci, vyžadují současné podávání nízkých dávek ritonaviru ("potencující" účinek), aby bylo zajištěno zvýšení plazmatických hladin a optimální protivirová účinnost. Plazmatické hladiny nelfinaviru, který je metabolizován především CYP2C19 a jen částečně CYP3A4, nejsou při současném podávání s ritonavirem výrazně zvýšeny, a proto společné podávání nelfinaviru s nízkými dávkami ritonaviru není požadováno. Bezpečnost a účinnost nelfinaviru (bez kombinace s ritonavirem) v porovnání s proteázovými inhibitory kombinovanými s ritonavirem byla zjišťována ve dvou klinických studiích; vždy byly podávány ještě další protivirové látky.

Studie M98-863 je randomizovaná dvojitě zaslepená studie s 653 pacienty, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými, u kterých bylo sledováno podávání kombinace lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denně, n=326) v porovnání s nelfinavirem (750 mg třikrát denně, n=327), vždy v kombinaci s



lamivudinem (150 mg dvakrát denně) a stavudinem (40 mg dvakrát denně). Medián výchozích hodnot HIV-1 RNA ve skupině léčené nelfinavirem byl  $4,98 \log^{10}$  kopií/ml a ve skupině léčené lopinavirem/ritonavirem  $5,01 \log^{10}$  kopií/ml. Medián výchozích hodnot počtu CD4+ buněk byl v obou skupinách 232 buněk/mm<sup>3</sup>. Ve 48. týdnu byl u 63 % pacientů léčených nelfinavirem a u 75 % pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem počet kopií HIV-1 RNA < 400 kopií/ml, zatímco 52 % pacientů léčených nelfinavirem a 67 % pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem mělo < 50 kopií HIV-1 RNA/ml (skupina „intent-to treat“, chybějící údaje = selhání léčby). Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk od výchozích hodnot až do 48. týdne bylo ve skupině léčené nelfinavirem 195 buněk/mm<sup>3</sup> a ve skupině léčené lopinavirem/ritonavirem 207 buněk/mm<sup>3</sup>. V průběhu 48 týdnů léčby mělo statisticky významně vyšší procento pacientů ve skupině léčené lopinavirem/ritonavirem < 50 kopií HIV-1 RNA/ml ve srovnání se skupinou léčenou nelfinavirem.

Studie APV3002 je randomizovaná otevřená studie s 649 pacienty v pokročilém stádiu onemocnění, kteří dosud nebyli léčeni antiretroviroty, zkoumající podávání fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg jednou denně, n=322) v porovnání s nelfinavirem (1250 mg dvakrát denně, n=327) přičemž v obou skupinách byl podáván také lamivudin (150 mg dvakrát denně) a abakavir (300 mg dvakrát denně). Medián výchozí hodnoty HIV-1 RNA byl v obou léčebných skupinách  $4,8 \log^{10}$  kopií/ml. Medián výchozího počtu CD4+ buněk byl ve skupině s nelfinavirem  $1,77 \times 10^6$  buněk/l a ve skupině s fosamprenavirem/ritonavirem  $1,66 \times 10^6$  buněk/l. Ve 48. týdnu byly plazmatické hladiny HIV-1 RNA u 68 % pacientů léčených nelfinavirem resp. u 69 % pacientů léčených fosamprenavirem/ritonavirem < 400 kopií/ml, zatímco u 53 % pacientů léčených nelfinavirem a 55 % pacientů léčených fosamprenavirem/ritonavirem bylo zjištěno < 50 kopií/ml (skupina "intent to treat", rebound fenomén/přerušeni léčby = selhání léčby). Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk od výchozích hodnot během 48 týdnů léčby bylo  $207 \times 10^6$  buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině s nelfinavirem a  $203 \times 10^6$  buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině léčené fosamprenavirem/ritonavirem. Ve skupině léčené nelfinavirem se vyskytlo více virologických selhání (17 %) než ve skupině léčené fosamprenavirem/ritonavirem (7 %). Naléhavá léčba NRTI rezistence byla výrazně méně častá ve skupině léčené kombinací fosamprenavir/ritonavir ve srovnání se skupinou léčenou nelfinavirem (13 % versus 57 %; p<0,001).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti nelfinaviru byly studovány na zdravých dobrovolnících a HIV infikovaných pacientech. Mezi těmito skupinami nebyly pozorovány významné rozdíly.

**Absorpce:** po podání jedné nebo více dávek 500 mg nebo 750 mg (dvě nebo tři tablety po 250 mg) s jídlem byly vrcholové plazmatické koncentrace nelfinaviru dosahovány po 2 až 4 hodinách.

Po podávání nelfinaviru 750 mg každých 8 hodin po dobu 28 dnů (v ustáleném stavu) dosahovaly průměrné hodnoty vrcholových plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) 3-4 µg/ml a plazmatické koncentrace před podáním další dávky dosahovaly hodnot 1-3 µg/ml. Vyšší vzestup byl pozorován po jednotlivé dávce nelfinaviru, tento jev nebyl ovšem pozorován po opakovaném podávání.

Ve farmakokinetické studii u HIV-pozitivních pacientů trvající 28 dnů bylo porovnáváno dávkování 1 250 mg dvakrát denně s dávkováním 750 mg třikrát denně. U pacientů užívajících VIRACEPT dvakrát denně (n=10) byla maximální plazmatická koncentrace nelfinaviru ( $C_{max}$ )  $4,0 \pm 0,8$  µg/ml, ranní nejnížší koncentrace  $2,2 \pm 1,3$  µg/ml a večerní nejnížší koncentrace  $0,7 \pm 0,4$  µg/ml. U pacientů užívajících VIRACEPT třikrát denně (n=11) byla maximální plazmatická koncentrace nelfinaviru ( $C_{max}$ )  $3,0 \pm 1,6$  µg/ml, ranní nejnížší koncentrace  $1,4 \pm 0,6$  µg/ml a večerní nejnížší koncentrace  $1,0 \pm 0,5$  µg/ml. Rozdíl mezi ranní a odpolední nebo večerní nejnížší koncentrací při dávkování třikrát denně a dvakrát denně byl zaznamenán taktéž u zdravých dobrovolníků, kteří užívali dávky v přesných 8-hodinových nebo 12-hodinových intervalech.

Farmakokinetika nelfinaviru při dávkování dvakrát denně i třikrát denně je podobná. U pacientů s dávkováním 1250 mg nelfinaviru dvakrát denně byla hodnota  $AUC_{0-24}$   $52,8 \pm 15,7$  µg·h/ml (n=10) a při dávkování 750 mg třikrát denně byla tato hodnota  $43,6 \pm 17,8$  µg·h/ml (n=11). Expozice vůči látce před podáním další dávky během celého dávkovacího intervalu u obou režimů zůstává přinejmenším

dvacetinásobně vyšší než průměrná hodnota  $IC_{95}$ . Klinická významnost souvisejících *in vitro* nálezů ve vztahu k účinnosti léčiva a klinickému výsledku léčby nebyla stanovena. Při podávání jedné dávky byly zjištěny vyšší nárůsty plasmatických koncentrací nelfinaviru než by odpovídalo velikosti dávky, avšak při podávání opakovaných dávek nebyl tento účinek pozorován.

Absolutní biologická dostupnost přípravku VIRACEPT nebyla dosud stanovena.

#### *Účinek jídla na perorální absorpci*

Jídlo zvyšuje expozici nelfinaviru a snižuje farmakokinetickou variabilitu nelfinaviru v porovnání se stavem nalačno. V jedné studii dostávali zdraví dobrovolníci jednotlivou dávku 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) nalačno nebo s jídlem (tři jídla s různou kalorickou hodnotou a různým obsahem tuků). Ve druhé studii dostávali zdraví dobrovolníci jednotlivé dávky 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) nalačno nebo s jídlem (dvě jídla s rozdílným obsahem tuků). Výsledky těchto dvou studií jsou shrnuty níže.

#### **Zvýšení AUC, $C_{max}$ a $T_{max}$ nelfinaviru po podání 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) s jídlem, v porovnání se stavem nalačno**

| Počet kcal | % tuku | Počet subjektů | Zvýšení AUC v násobcích | Zvýšení $C_{max}$ v násobcích | Zvýšení $T_{max}$ (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                  |

#### **Zvýšení AUC, $C_{max}$ a $T_{max}$ nelfinaviru po podání 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) s jídlem s nízkým obsahem tuku (20%) vs. s jídlem s vysokým obsahem tuku (50%) v porovnání se stavem nalačno**

| Počet kcal | % tuku | Počet subjektů | Zvýšení AUC v násobcích | Zvýšení $C_{max}$ v násobcích | Zvýšení $T_{max}$ (h) |
|------------|--------|----------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 500        | 20     | n=22           | 3,1                     | 2,5                           | 1,8                   |
| 500        | 50     | n=22           | 5,1                     | 3,8                           | 2,1                   |

Expozice nelfinaviru stoupá se zvyšující se energetickou hodnotou nebo obsahem tuků v jídle, které je spolu s přípravkem VIRACEPT podáváno.

**Distribuce:** V séru je nelfinavir převážně vázán na proteiny ( $\geq 98\%$ ). Předpokládaný distribuční objem (2-7 l/kg) překračuje jak u zvířat, tak u člověka objem celkové tělesné vody, takže lze předpokládat rozsáhlý průnik nelfinaviru do tkání.

**Metabolismus:** Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že za metabolismus nelfinaviru jsou odpovědné četné izoformy cytochromu P-450 včetně CYP3A, CYP2C19/C9 a CYP2D6. V plasmě byl zjištěn jeden hlavní a několik vedlejších oxidačních metabolitů. Hlavní oxidační metabolit, M8 (terciární butyl-hydroxynelfinavir) vykazuje *in vitro* stejnou antivirovou aktivitu jako původní látka a jeho tvorba je katalyzována polymorfním cytochromem CYP2C19. Další degradace M8 se zdá být katalyzována CYP3A4. U jedinců s normální aktivitou CYP2C19 představují plasmatické hladiny tohoto metabolitu přibližně 25 % celkové plasmatické koncentrace odpovídající nelfinaviru. Předpokládá se, že u jedinců s výrazně sníženou katalytickou aktivitou CYP2C19 nebo u pacientů, kterým jsou souběžně podávány silné inhibitory CYP2C19 (viz bod 4.5), budou sérové hladiny nelfinaviru zvýšeny, zatímco hladiny terciárního butyl-hydroxynelfinaviru budou zanedbatelné nebo neměřitelné.

**Vylučování:** Předpokládané hodnoty celkové clearance po jednotlivé dávce (24-33 l/h) nebo po více dávkách (26-61 l/h) ukazují na střední až vysokou hepatální biologickou dostupnost nelfinaviru. Terminální poločas nelfinaviru byl 3,5 až 5 hodin. Většina (87 %) perorálně podané dávky 750 mg  $^{14}C$ -nelfinaviru byla vyloučena stolicí; celková radioaktivita stolice sestávala z 22 % podílu nelfinaviru

a 78 % podílu četných oxidativních metabolitů. Pouze 1-2 % podané dávky bylo vyloučeno močí především ve formě nemetabolisovaného nelfinaviru.

#### Farmakokinetika u zvláštních populací:

##### Děti:

U dětí ve věku 2 až 13 let byla clearance perorálně podaného nelfinaviru přibližně 2 až 3x vyšší nežli u dospělých, s velkou interindividuální variabilitou. Po podání přípravku VIRACEPT perorální prášek nebo tablety s jídlem v dávce přibližně 25-30 mg/kg třikrát denně byly dosaženy plasmatické koncentrace v rovnovážném stavu podobné těm, které jsou dosahovány u dospělých po podání 750 mg třikrát denně.

Farmakokinetika nelfinaviru byla hodnocena v 5 studiích u pediatrických pacientů od narození do 13 let. Pacienti dostávali přípravek VIRACEPT buď třikrát denně nebo dvakrát denně s jídlem nebo bez jídla. Doporučený režim dávkování a příslušné hodnoty AUC<sub>24</sub> jsou shrnuty níže.

#### **Shrnutí AUC<sub>24</sub> nelfinaviru v rovnovážném stavu v pediatrických studiích**

| Číslo protokolu | Režim dávkování <sup>1</sup> | N <sup>2</sup> | Věk        | Jídlo podané s přípravkem Viracept                                                                                                  | AUC <sub>24</sub> (mg.h/l)<br>Aritmetická střední hodnota ± SD |
|-----------------|------------------------------|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| AG1343-524      | 20 (19-28) mg/kg<br>3x denně | 14             | 2-13 let   | Prášek s mlékem, mléčnou dětskou výživou, pudinkem nebo vodou, jako součást lehkého jídla nebo tablety podané spolu s lehkým jídlem | 56,1 ± 29,8                                                    |
| PACTG-725       | 55 (48-60) mg/kg<br>2x denně | 6              | 3-11 let   | S jídlem                                                                                                                            | 101,8 ± 56,1                                                   |
| PENTA 7         | 40 (34-43) mg/kg<br>3x denně | 4              | 2-9 měsíců | S mlékem                                                                                                                            | 33,8 ± 8,9                                                     |
| PENTA 7         | 75 (55-83) mg/kg<br>2x denně | 12             | 2-9 měsíců | S mlékem                                                                                                                            | 37,2 ± 19,2                                                    |
| PACTG-353       | 40 (14-56) mg/kg<br>2x denně | 10             | 6 týdnů    | Prášek s vodou, mlékem, mléčnou dětskou výživou, sójovou dětskou výživou, sójovým mlékem nebo dietetickými doplňky                  | 44,1 ± 27,4                                                    |
|                 |                              |                | 1 týden    |                                                                                                                                     | 45,8 ± 32,1                                                    |

<sup>1</sup> Dávka určená protokolem (aktuální rozmezí dávky)

<sup>2</sup> N: počet subjektů s hodnotitelnými výsledky farmakokinetiky

C<sub>trough</sub> hodnoty nejsou v tabulce uvedeny, protože nebyly dostupné ze všech studií

Farmakokinetické údaje byly rovněž dostupné od 86 pacientů (ve věku od 2 do 12 let), kteří dostávali přípravek VIRACEPT 25-35 mg/kg 3x denně ve studii AG1343-556. Farmakokinetické údaje ze studie AG1343-556 byly variabilnější než údaje z dalších studií vedených u pediatrické populace; 95% interval spolehlivosti pro AUC<sub>24</sub> byl 9 až 121 mg.h/l.

Celkově je podávání přípravku VIRACEPT v pediatrické populaci spojeno s vyšší variabilitou expozice léku. Důvod této vyšší variability není znám, ale může být způsoben proměnlivým příjmem potravy u pediatrických pacientů.

#### Starší pacienti:

Dosud nejsou k dispozici údaje od starších pacientů.

#### Jaterní poškození:

Farmakokinetika vícečetných dávek nelfinaviru nebyla u HIV pozitivních pacientů s poruchou funkce jater studována.

Farmakokinetika nelfinaviru podaného v jediné dávce 750 mg byla sledována u pacientů s poruchou jaterních funkcí a zdravých dobrovolníků. U pacientů s jaterní poruchou (třída A až C podle Child-Turcotta) byl pozorován vzestup AUC o 49 – 69 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Z těchto pozorování nelze ovšem vyvozovat žádné závěry ohledně doporučení změny dávkování u osob s jaterní poruchou. Druhá studie hodnotila farmakokinetiku nelfinaviru v rovnovážném stavu (1250 mg 2x denně po dobu 2 týdnů) u dospělých HIV séronegativních subjektů s mírnou (Child-Pugh A, n=6) nebo středně těžkou (Child-Pugh B, n=6) poruchou funkce jater. V porovnání s kontrolními subjekty s normálními jaterními funkcemi nebylo AUC a  $C_{max}$  nelfinaviru významně odlišné u subjektů s mírnou poruchou funkce jater, ale u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater bylo AUC nelfinaviru zvýšeno o 62% a  $C_{max}$  nelfinaviru o 22%.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V *in vitro* studiích byly klonované lidské srdeční draslíkové kanály (hERG) inhibovány vysokými koncentracemi nelfinaviru a jeho aktivního metabolitu M8. hERG draslíkové kanály byly inhibovány o 20 % nelfinavirem a metabolitem M8 v koncentracích, které jsou 4 až 5 násobkem a 70 násobkem volných terapeutických koncentrací u lidí. Na druhé straně nebyl pozorován žádný účinek, který by naznačoval prodloužení QT intervalu na EKG v poddávých dávkách u psů nebo v systému izolované srdeční tkáně. Klinický význam těchto *in vitro* výsledků je nejasný. Nicméně na základě informací získaných u léčiv, o kterých je známo, že prodloužují QT interval, by blokáda hERG draslíkových kanálů > 20 % mohla být klinicky významná. Z tohoto důvodu by potenciál pro prodloužení QT intervalu měl být vzat v úvahu v případech předávkování (viz bod 4.9).

Akutní a chronická toxicita: Studie akutní a chronické toxicity po perorálním podání byly prováděny na myších (500 mg/kg/den), potkaních (až 1000 mg/kg/den) a opicích (až 800 mg/kg/den). U potkanů byl pozorován vzestup hmotnosti jater a hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy úměrně výši dávky. U opic byl pozorován pokles hmotnosti a celkové tělesné chátrání společně s příznaky gastrointestinální toxicity.

Mutagenita: Ve studiích *in vitro* a *in vivo* s i bez metabolické aktivace nebyla u nelfinaviru prokázána ani mutagenita ani genotoxická aktivita.

Karcinogenita: Dvouleté studie s perorálním podáváním nelfinaviru byly prováděny u myši a potkanů. Podávání až 1000 mg/kg/den myším neprokázalo onkogenní účinek přípravku. Podávání 1000 mg/kg/den potkanům vedlo ke zvýšení incidence folikulárního adenomu a karcinomu štítné žlázy v porovnání s kontrolní skupinou. Systémová expozice byla 3-4x vyšší než je expozice u lidí při podávání terapeutických dávek. Podávání nelfinaviru v dávce 300 mg/kg/den vedlo ke zvýšení incidence adenomů. Chronické podávání nelfinaviru potkanům vedlo k účinkům vznikajícím v důsledku enzymové indukce, což predisponuje potkany, nikoliv však člověka, ke vzniku nádorů štítné žlázy. Je nepravděpodobné, že by mohl mít nelfinavir u lidí karcogenní účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Perorální prášek obsahuje:

- mikrokrytalickou celulózu
- maltodextrin
- hydrogenfosforečnan draselný
- krospovidon
- hydroxypropylmethylcelulózu
- aspartam (E951)
- sacharoso-monopalmitát
- přírodní a přírodně identické aroma

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s látkami kyselé povahy vzhledem k výsledné chuti (viz bod 4.2).

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním vnitřním obalu. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

VIRACEPT 50 mg/g perorální prášek je dodáván v HDPE umělohmotných lahvích uzavíraných bílým šroubovacím bezpečnostním uzávěrem s fólií originality. Jedna lahev obsahuje 144 gramů perorálního prášku a je dodávána s jednogramovou odměrkou (bílá) a pětigramovou odměrkou (modrá) z polypropylenu.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Součástí balení jsou dvě odměrky, bílá jednogramová odměrka a modrá pětigramová odměrka.

1. odměřte jednu odměrku prášku tak, že pomocí držátka druhé odměrky shrnete přebytečný prášek navršený v první odměrce tak, aby odměrka byla zarovnaná
2. prášek smíchejte s vodou, mlékem, mléčnou dětskou výživou, sójovým mlékem, nápojem připraveným z dietetických přípravků nebo s pudinkem
3. nemíchejte s potravou kyselé chuti nebo s džusem
4. prášek smíchaný s látkami uvedenými v bodě 2 se doporučuje spotřebovat do 6 hodin

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/054/001

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. ledna 1998

Datum prodloužení registrace: 23. ledna 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Přípavek již není registrován

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VIRACEPT 250 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje nelfinaviri mesilas v množství odpovídajícím 250 mg nelfinavirum.

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Modré podlouhlé bikonvexní potahované tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

VIRACEPT je indikován k antiretrovirové kombinované léčbě lidského imunitního deficitu způsobeného virem (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí od 3 let věku a starších.

U pacientů, kteří v minulosti užívali inhibitory proteázy (PI), by měly být při volbě nelfinaviru zváženy výsledky individuálních testů virové rezistence a původní léčba.

Viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem VIRACEPT má zahajovat lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

VIRACEPT se podává perorálně a měl by být vždy užíván s jídlem (viz bod 5.2).

Pacienti starší 13 let: doporučená dávka přípravku VIRACEPT 250 mg potahované tablety je **1 250 mg (pět tablet) dvakrát denně nebo 750 mg (tři tablety) třikrát denně** perorálně.

Účinnost dávkovacího režimu s užíváním přípravku dvakrát denně byla porovnávána s účinností dávkování třikrát denně zejména u pacientů, kteří v minulosti neužívali inhibitory proteázy (viz bod 5.1).

Pacienti od 3 do 13 let: pro děti je doporučena úvodní dávka **50 – 55 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně** nebo **25 - 35 mg/kg tělesné hmotnosti třikrát denně**.

Doporučená dávka přípravku VIRACEPT potahované tablety pro děti od 3 do 13 let věku, která má být podávána třikrát denně, je tato:

| Dávky podávané 2x denně dětem ve věku od 3 do 13 let |                                                                           |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <u>Tělesná hmotnost pacienta v kg</u>                | <u>Počet potahovaných tablet přípravku VIRACEPT 250 mg v jedné dávce*</u> |
| 18 až 22 kg                                          | 4                                                                         |
| nad 22 kg                                            | 5                                                                         |

Doporučená dávka přípravku VIRACEPT potahované tablety pro děti od 3 do 13 let věku, která má být podávána třikrát denně, je uvedena v tabulce níže. Děti s tělesnou hmotností mezi 10,5 –

**12 kg, 12 – 14 kg a 18 – 22 kg dostanou různý počet tablet s každým jídlem.** Tabulka obsahuje časový harmonogram na zajištění příslušné celkové denní dávky přípravku Viracept v průběhu každého dne na základě tělesné hmotnosti dítěte.

Lékař má doporučit osobě pečující o dítě, aby pečlivě sledovala zvyšování tělesné hmotnosti dítěte, aby bylo zajištěno, že dítě přijme příslušnou celkovou denní dávku. Lékař má osobu pečující o dítě také informovat o významu dodržování pokynů týkajících se dávkování a příslušného počtu tablet v jednotlivých dávkách podávaných s jídlem.

| <b>Dávky podávané 3x denně dětem ve věku od 3 do 13 let</b> |                                                |                              |                              |                                    |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| <b>Tělesná hmotnost pacienta v kg</b>                       | <b>Doporučený počet tablet s každým jídlem</b> |                              |                              | <b>Celkový počet tablet za den</b> |
|                                                             | <b>Počet tablet se snídaní</b>                 | <b>Počet tablet s obědem</b> | <b>Počet tablet s večeří</b> |                                    |
| 7,5 až 8,5 kg                                               | 1                                              | 1                            | 1                            | 3                                  |
| 8,5 až 10,5 kg                                              | 1                                              | 1                            | 1                            | 3                                  |
| <b>10,5 až 12 kg*</b>                                       | <b>2</b>                                       | <b>1</b>                     | <b>1</b>                     | <b>4</b>                           |
| <b>12 až 14 kg*</b>                                         | <b>2</b>                                       | <b>1</b>                     | <b>2</b>                     | <b>5</b>                           |
| 14 až 16 kg                                                 | 2                                              | 2                            | 2                            | 6                                  |
| 16 až 18 kg                                                 | 2                                              | 2                            | 2                            | 6                                  |
| <b>18 až 22 kg*</b>                                         | <b>3</b>                                       | <b>2</b>                     | <b>2</b>                     | <b>7</b>                           |
| více než 22 kg                                              | 3                                              | 3                            | 3                            | 9                                  |

\* Děti s těmito hmotnostmi dostanou odlišný počet tablet v průběhu dne. Na zajištění správného účinku léku mají být u těchto dětí monitorovány virologické a imunologické reakce.

Pacienti, kteří nejsou schopni polykat tablety přípravku Viracept, je mohou rozpustit za stálého míchání lžičkou v půl sklenici vody. Po rozpuštění tablet je třeba zakalenou tekutinu modravé barvy dobře promíchat a ihned vypít. Sklenici je třeba vypláchnout půl sklenicí vody a také tuto vodu je třeba vypít, aby se zajistilo, že pacient dostal celou dávku přípravku.

V kombinaci s přípravkem VIRACEPT se nedoporučuje podávat kyselé potraviny nebo džusy (např. pomerančový džus, jablečný džus nebo jablečná šťáva), protože tato kombinace může vyvolávat hořkou chuť. Suspenze přípravku VIRACEPT se má užívat s jídlem.

Lékař má zajistit, že osoba pečující o dítě rozumí, že je nezbytné sledovat dodržování užívání tablet přípravku Viracept a vhodný způsob přípravy dětem v každé hmotnostní kategorii.

Poškození ledvin a jater: v současné době nejsou k dispozici specifické údaje o HIV pozitivních pacientech s poškozením ledvin, a tak nelze stanovit specifická pravidla pro dávkování (viz bod 4.4). Nelfinavir je metabolizován a vylučován především játry. Nejsou k dispozici specifické údaje o pacientech s poškozením jater, a tak nelze stanovit specifická pravidla pro dávkování (viz bod 5.2). Je třeba zvýšené opatrnosti při podávání přípravku VIRACEPT pacientům s poruchami jaterních nebo renálních funkcí.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Současné podávání s léky s úzkou terapeutickou šíří a které jsou metabolizovány CYP3A4 [např. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, chinidin, pimozid, triazolam, perorální midazolam (upozornění pro parenterálně podávaný midazolam viz bod 4.5), deriváty námelových alkaloidů, lovastatin a simvastatin, alfuzosin a sildenafil, je-li užíván k léčbě plicní arteriální hypertenze (užití sildenafilu a dalších inhibitorů PDE-5 u pacientů s erektilní dysfunkcí, viz bod 4.5)].



Účinné induktory CYP3A (např. rifampicin, fenobarbital a karbamazepin) snižují plasmatické koncentrace nelfinaviru.

Současné podávání s rifampicinem je kontraindikováno vzhledem ke snížení expozice nelfinaviru. Lékaři by neměli užívat účinné induktory CYP3A4 v kombinaci s Viraceptem a měli by zvážit užití alternativních přípravků, pokud je pacient léčen VIRACEPTEM (viz bod 4.5).

Pacienti užívající léky obsahující nelfinavir nesmějí současně užívat přípravky z třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) vzhledem k riziku snížení plasmatických koncentrací nelfinaviru a omezení jeho terapeutické účinnosti (viz bod 4.5).

VIRACEPT by neměl být podáván společně s omeprazolem z důvodu snížení expozice vůči nelfinaviru a jeho aktivního metabolitu M8 (terciární butyl-hydroxynelfinavir). Toto může vést ke ztrátě virologické odpovědi a k rezistenci na VIRACEPT (viz bod 4.5)

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je třeba upozornit, že VIRACEPT nezajistí vyléčení infekce HIV, takže se u nich mohou rozvinout infekce nebo onemocnění spojená s HIV infekcí, a že VIRACEPT nesnižuje riziko přenosu HIV infekce sexuální cestou nebo krví.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo focální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Onemocnění jater: Bezpečnost a účinnost nelfinaviru nebyla stanovena u pacientů s výrazným doprovodným onemocněním jater. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou terapií, je zvýšené riziko závažných a život ohrožujících hepatálních nežádoucích účinků. V případě souběžné antiretrovirové léčby hepatitidy B nebo C je třeba se informovat o současně podávaných lécích v jednotlivých souhrnech údajů o těchto přípravcích.

U pacientů se stávající jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, je v průběhu kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterních funkcí a tyto pacienti by měli být monitorováni v souladu s běžnou praxí. Jestliže u těchto pacientů dojde k náznaku zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo ukončení léčby. Použití nelfinaviru u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater nebylo studováno. Protože tyto studie dosud nebyly provedeny, je třeba postupovat se zvýšenou opatrností; může dojít ke zvýšení hladiny nelfinaviru a/nebo ke zvýšení hladin jaterních enzymů.

Pacientům s poruchou jaterních funkcí se nemá podávat spolu s přípravkem VIRACEPT kolchicin.

Osteonekróza: Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Zhoršená funkce ledvin: Vzhledem k tomu, že je nelfinavir silně vázán na plazmatické bílkoviny, není pravděpodobné, že by byl významně odstraňován hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto není zapotřebí žádných zvláštních opatření ani úprav dávkování.

Pacientům s poruchou renálních funkcí se nemá podávat spolu s přípravkem VIRACEPT kolchicin.

*Diabetes mellitus a hyperglykémie:* U některých pacientů léčených inhibitory proteázy bylo pozorováno propuknutí diabetu, hyperglykémie nebo exacerbace stávajícího diabetu mellitu. U některých z těchto pacientů dosáhla hyperglykémie těžkého stupně, případně byla kombinována s ketoacidózou. Řada z těchto pacientů ovšem trpěla dalšími komplikacemi a užívala léky, které samy mohou přispět k propuknutí diabetu mellitu nebo hyperglykémie.

*Pacienti s hemofilii:* Byly hlášeny případy zvýšené krvácivosti včetně spontánní tvorby kožních hematomů a hemartrózy u pacientů s hemofilii A a B léčených inhibitory proteázy. U některých pacientů bylo nutno podat faktor VIII. Ve více než polovině hlášených případů bylo přesto v léčbě inhibitory proteáz pokračováno, nebo byla léčba znovu zahájena, jestliže byla přerušena. Příčinná souvislost je možná, ale mechanismus tohoto účinku nebyl dosud vysvětlen. Pacienty s hemofilii je tedy třeba upozornit na zvýšenou možnost krvácení.

*Lipodystrofie:* U HIV pacientů byla kombinovaná antiretrovirová léčba spojena se změnou distribuce tělesného tuku (získaná lipodystrofie). Dlouhodobé následky těchto procesů jsou v současné době neznámé. Znalosti o tomto procesu nejsou kompletní. Existuje hypotéza o spojení mezi viscerální lipomatózou, inhibitory proteázy, lipoatrofií a inhibitory reverzní transkriptázy typu nukleosidových analogů (NRTIs). Zvýšené riziko lipodystrofie je spojováno s individuálními dispozicemi, jako je starší věk, a faktory souvisejícími s léky, jako je delší trvání antiretrovirové léčby a s tím spojené metabolické poruchy. Klinické vyšetření pacienta by mělo zahrnovat pozorování možných somatických změn v souvislosti se změnami distribuce tělesného tuku. Pozornost by měla být věnována stanovení sérových lipidů a krevní glukózy nalačno. Poruchy lipidů by měly být léčeny odpovídajícím způsobem (viz bod 4.8).

*Inhibitory PDE5:* Zvláštní opatrnost je třeba věnovat předepisování sildenafilu, tadalafilu nebo vardenafilu k léčbě erektilní dysfunkce pacientům užívajícím přípravek VIRACEPT. Při společném podávání přípravku VIRACEPT s těmito léčivými přípravky se očekává zvýšení jejich koncentrací, což může vést k souvisejícím nežádoucím účinkům, jako jsou hypotenze, synkopa, změny zraku a prolongovaná erekce (viz bod 4.5). Společné užití sildenafilu předepsaného k léčbě plicní arteriální hypertenze s přípravkem VIRACEPT je kontraindikováno (viz bod 4.3).

*Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny):* Inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou interagovat s proteázovými inhibitory a zvyšovat riziko myopatie, včetně rabdomyolýzy. Společné použití proteázových inhibitorů s lovastatinem nebo simvastatinem je kontraindikováno. Další inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou rovněž interagovat s proteázovými inhibitory a je třeba je používat s opatrností.

Nedoporučuje se současně podávání salmeterolu spolu s přípravkem VIRACEPT. Tato kombinace může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulárních nežádoucích účinků souvisejících se salmeterolem, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nelfinavir je primárně metabolizován prostřednictvím izoenzymů CYP3A4 a CYP2C19 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Nelfinavir je rovněž inhibitor CYP3A4. Na základě *in vitro* údajů je nepravděpodobné, že by nelfinavir při koncentracích v terapeutickém rozmezí inhiboval další izoformy cytochromu P450.

*Kombinace s jinými léčivými přípravky:* Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání přípravku VIRACEPT společně s látkami, které jsou induktory, inhibitory a/nebo substráty CYP3A4; tyto kombinace mohou vyžadovat zvláštní úpravu dávek (viz také body 4.3 a 4.8).

*Substráty CYP3A4:* Současné podávání s následujícími látkami, které jsou substrátem CYP3A4 a které mají úzkou terapeutickou šíři, je kontraindikováno (viz bod 4.3 a níže): terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, chinidin, deriváty námelových alkaloidů, pimoqid, perorální midazolam, triazolam, alfuzosin a sildenafil, je-li užíván k léčbě plicní arteriální hypertenze (viz bod 4.3).

Očekává se, že současné podávání proteázových inhibitorů a sildenafilu povede k podstatnému zvýšení koncentrací sildenafilu a může mít za následek zvýšení frekvence nežádoucích účinků, které mají souvislost s podáváním sildenafilu, včetně hypotenze, poruch zraku a priapismu.

U dalších substrátů CYP3A4 může být nutné snížit jejich dávku nebo zvolit alternativní přípravek (tabulka 1).

Souběžné podávání nelfinaviru s flutikason-propionátem může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací flutikason-propionátu. Je vhodné zvážit alternativy, které nejsou metabolizovány pomocí CYP3A4, jako je např. beklometason.

Souběžné podání trazodonu a nelfinaviru může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací trazodonu a mělo by být zváženo snížení dávky trazodonu.

Souběžné podávání nelfinaviru se simvastatinem nebo lovastatinem může vést k významnému zvýšení plasmatických koncentrací simvastatinu a lovastatinu a je kontraindikováno (viz bod 4.3). Je vhodné zvážit alternativy, které nejsou substrátem CYP3A4, jako je např. pravastatin nebo fluvastatin. Další inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou rovněž interagovat s proteázovými inhibitory a je třeba je používat s opatrností.

Nedoporučuje se společné podávání salmeterolu spolu s přípravkem VIRACEPT. Tato kombinace může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulárních nežádoucích účinků souvisejících se salmeterolem, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie.

Společné podávání warfarinu a přípravku VIRACEPT může ovlivnit koncentrace warfarinu. V průběhu léčby přípravkem VIRACEPT, zvláště při zahájení léčby, se doporučuje pečlivé monitorování INR (international normalized ratio).

*Induktory metabolických enzymů:* Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital a karbamazepin) mohou snižovat plasmatické koncentrace nelfinaviru a jejich společné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při podávání nelfinaviru společně s dalšími přípravky, které indukují CYP3A4, je třeba zvýšené pozornosti.

Očekává se, že plasmatické koncentrace midazolamu budou významně vyšší, pokud bude midazolam podáván perorálně, a proto by neměl být společně s nelfinavirem podáván. Parenterální midazolam by měl být s nelfinavirem podáván pouze na jednotkách intenzivní péče, aby bylo zaručeno pečlivé klinické sledování. Pokud bude podána více než jedna dávka midazolamu, měla by být zvážena úprava dávky (tabulka 1).

*Inhibitory metabolických enzymů:* Současné podávání nelfinaviru se silným inhibitorem CYP3A ketokonazolem mělo za následek vzestup plasmatických AUC nelfinaviru o 35 %. Tato změna není považována za klinicky významnou a není třeba úpravy dávkování při současném podávání ketokonazolu a přípravku VIRACEPT. Na základě metabolických profilů nejsou předpokládány klinicky významné interakce s dalšími specifickými inhibitory CYP3A (např. flukonazol, itraconazol, klarithromycin, erythromycin); možnost případné interakce ovšem zcela vyloučit nelze.

V tabulce 1 jsou shrnuty interakce nelfinaviru s vybranými léčivy, které popisují vliv nelfinaviru na farmakokinetiku společně podávaného léčiva a vliv dalších léčivých látek na farmakokinetiku nelfinaviru.

**Tabulka 1. Interakce a doporučená dávkování v kombinaci s jinými léčivými přípravky**

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii)  | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                       | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</b>                         |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                      |                                                                                           | Nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi nelfinavirem a nukleosidovými analogy. V současné době není důkaz nedostatečného účinku zidovudinu v CNS, který by mohl být spojován s prostým snížením plazmatických hladin zidovudinu při současném podávání s nelfinavirem. Protože se doporučuje podávat didanosin nalačno, měl by být VIREACEPT podán (s jídlem) hodinu po nebo více než dvě hodiny před didanosinem. |
| <b>Inhibitory proteázy</b>                                                           |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ritonavir 500 mg jednorázově (Nelfinavir 750 mg 3x denně po 6 dní)                   | AUC ritonaviru ↔<br>C <sub>max</sub> ritonaviru ↔<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena     | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ritonavir 500 mg 2x denně, 3 dávky (Nelfinavir 750 mg jednorázově)                   | Koncentrace ritonaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 152 %                                | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ritonavir 100 mg nebo 200 mg 2x denně (Nelfinavir 1250 mg 2x denně ranní podávání)   | Koncentrace ritonaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 20%<br>AUC M8 metabolitu ↑ 74%       | Nebyly signifikantní rozdíly nízkých dávek ritonaviru (100 nebo 200 mg 2x denně) ve vlivu na AUC nelfinaviru a metabolitu M8. Klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ritonavir 100 mg nebo 200 mg 2x denně (Nelfinavir 1250 mg 2x denně večerní podávání) | Koncentrace ritonaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 39 %<br>AUC M8 metabolitu ↑ 86%      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Indinavir 800 mg jednorázově (Nelfinavir 750 mg 3x denně po 6 dní)                   | AUC indinaviru ↑ 51%<br>C <sub>max</sub> indinaviru ↔<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena | Bezpečnost kombinace indinavir + nelfinavir nebyla stanovena                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Indinavir 800 mg každých 8 hodin po 7 dní (Nelfinavir 750 mg jednorázově)            | Koncentrace indinaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 83%                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sachinavir 1200 mg jednorázově (Nelfinavir 750 mg 3x denně po 4 dny)                 | AUC sachinaviru ↑ 392%<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sachinavir 1200 mg 3x denně (Nelfinavir 750 mg jednorázově)                          | Koncentrace sachinaviru neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 30%                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Amprenavir 800 mg 3x denně (Nelfinavir 750 mg 3x denně)                              | AUC amprenaviru ↔<br>C <sub>min</sub> amprenaviru ↑ 189 %<br>AUC nelfinaviru ↔            | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nenukleosidové analogy inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI)</b>              |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Efavirenz 600 mg 1x denně (Nelfinavir 750 mg 3x denně)                               | AUC efavirenzu ↔<br>AUC nelfinaviru ↓ 20 %                                                | Není nutné měnit dávku ani jednoho přípravku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| <b>Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii)</b>     | <b>Vliv na hladinu léčiva<br/>Změna v %</b>                     | <b>Doporučení pro současné podávání</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Delavirdin 400 mg 3x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)                                     | AUC delavirdinu ↓ 31 %<br>AUC nelfinaviru ↑ 107 %               | Bezpečnost kombinace dosud nebyla stanovena; kombinace se nedoporučuje                                                                                                                                                                                                       |
| Nevirapin                                                                                      |                                                                 | Není nutná úprava dávky, pokud je nevirapin podáván s nelfinavirem.                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Protiinfekční látky</b>                                                                     |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Rifabutin 300 mg 1x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)                                      | AUC rifabutinu ↑ 207 %<br>AUC nelfinaviru ↓ 32 %                | Redukce dávky rifabutinu na 150 mg denně je nutná, pokud je podáván spolu s nelfinavirem 750 mg 3x denně nebo 1250 mg 2x denně.                                                                                                                                              |
| Rifabutin 150 mg 1x denně<br>(Nelfinavir 750 mg 3x denně)                                      | AUC rifabutinu ↑ 83 %<br>AUC nelfinaviru ↓ 23 %                 | Redukce dávky rifabutinu na 150 mg denně je nutná, pokud je podáván spolu s nelfinavirem 750 mg 3x denně nebo 1250 mg 2x denně.                                                                                                                                              |
| Rifampicin 600 mg denně po 7 dní<br>(Nelfinavir 750 mg každých 8 hodin po 5-6 dní)             | Koncentrace rifampicinu neměřena<br>AUC nelfinaviru ↓ 82%       | Je kontraindikováno současné užívání rifampicinu a nelfinaviru.                                                                                                                                                                                                              |
| Ketokonazol                                                                                    | Koncentrace ketokonazolu neměřena<br>AUC nelfinaviru ↑ 35%      | Společné podávání nelfinaviru a silného inhibitoru CYP3A- ketokonazolu -vedlo k 35% zvýšení AUC nelfinaviru. Změny v koncentracích nelfinaviru nejsou považovány za klinicky významné a nejsou potřeba žádné úpravy dávek při současném podávání ketokonazolu a nelfinaviru. |
| <b>Perorální antikoncepce</b>                                                                  |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 17 α-ethinylestradiol 35 µg<br>Denně po 15 dní<br>(Nelfinavir 750 mg každých 8 hodin po 7 dní) | AUC ethinylestradiolu ↓ 47%<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena | Antikoncepce s ethinylestradiolem by neměla být podávána s nelfinavirem. Měla by být zvážena jiná antikoncepční opatření.                                                                                                                                                    |
| Norethisteron 0.4 mg denně po 15 dní<br>(Nelfinavir 750 mg každých 8 hodin po 7 dní)           | AUC norethisteronu ↓ 18%<br>Koncentrace nelfinaviru neměřena    | Antikoncepce s norethisteronem by neměla být podávána s nelfinavirem. Měla by být zvážena jiná antikoncepční opatření.                                                                                                                                                       |

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii)                          | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                                                                                                                                                                             | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhibitory HMG-CoA reductázy (statiny)</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                 | Protože zvýšené koncentrace inhibitorů HMG-CoA reductázy mohou způsobit myopatii včetně rabdomyolýzy, není jejich kombinace s nelfinavirem doporučována.                                                                                                                                                                                                                     |
| Simvastatin nebo lovastatin (Nelfinavir 1250 mg 2x denně)                                                    | AUC simvastatinu ↑ 505 %<br>Koncentrace AUC ↔ nelfinaviru neměřena                                                                                                                                                                              | Kombinace simvastatinu nebo lovastatinu a nelfinaviru je kontraindikována (viz kontraindikace).                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Atorvastatin 10 mg denně (Nelfinavir 1250 mg 2x denně)                                                       | AUC atorvastatinu ↑ 74 %<br>Koncentrace AUC nelfinaviru neměřena                                                                                                                                                                                | Atorvastatin je metabolicky méně závislý na CYP3A4. Pokud je užíván s nelfinavirem, měla by být podávána nejmenší možná dávka atorvastatinu.                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                 | Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A4 a interakce s nelfinavirem se neočekávají. Je-li při léčbě nelfinavirem indikována současně léčba inhibitory HMG-CoA reductázy, je doporučeno podávat pravastatin nebo fluvastatin. Rosuvastatin může být také s nelfinavirem podáván, ale pacienti by měli být pečlivě monitorováni.                        |
| <b>Antikonvulziva</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Fenytoin 300 mg denně po 7 dní (Nelfinavir 1250 mg 2x denně po 14 dní)                                       | AUC fenytoinu ↓ 29%<br>Volný fenytoin ↓ 28%                                                                                                                                                                                                     | Nedoporučuje se žádná změna dávky nelfinaviru. Nelfinavir může způsobit snížení AUC fenytoinu: proto by měly být během současného podávání s nelfinavirem monitorovány koncentrace fenytoinu.                                                                                                                                                                                |
| <b>Inhibitory protonové pumpy</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Omeprazol 20 mg 2x denně po 4 dny podávání 30 minut před nelfinavirem (Nelfinavir 1250 mg 2x denně po 4 dny) | Koncentrace omeprazolu neměřena<br>AUC nelfinaviru ↓ 36%<br>C <sub>max</sub> nelfinaviru ↓ 37%<br>C <sub>min</sub> nelfinaviru ↓ 39%<br>AUC M8 metabolitu ↓ 92%<br>C <sub>max</sub> M8 metabolitu ↓ 89%<br>C <sub>min</sub> M8 metabolitu ↓ 75% | Omeprazol by neměl být podáván současně s nelfinavirem. Absorpce nelfinaviru může být snížena při zvýšení pH žaludku, a to nezávisle na příčině. Současné užívání nelfinaviru s omeprazolem může vést ke ztrátě virologické odpovědi a proto je současná léčba kontraindikována. Při současném podávání nelfinaviru s jinými inhibitory protonové pumpy je třeba opatrnosti. |

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použita ve studii) | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                                                      | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sedativa/Anxiolytika</b>                                                         |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Midazolam                                                                           | Nebyly provedeny žádné studie interakcí při společném podání nelfinaviru a benzodiazepinů                                | Midazolam je velkou měrou metabolizován CYP3A4. Současné podávání midazolamu s nelfinavirem může způsobit velké zvýšení koncentrace tohoto benzodiazepinu. Na základě dat pro jiné inhibitory CYP3A4 se očekávají signifikantně vyšší plazmatické koncentrace midazolamu při jeho perorálním podávání. Proto by nelfinavir neměl být podáván současně s perorálně podaným midazolamem. Pokud je podáván současně nelfinavir s parenterálně podaným midazolamem, mělo by tak být učiněno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo za podobných podmínek, které zajišťují intenzivní sledování a adekvátní péči v případě útlumu dechu nebo prolongované sedace. Měla by být zvážena úprava dávky midazolamu, zvláště pokud je podáván vícekrát než jednorázově. |
| <b>Antagonisté H1 receptoru, agonisté serotoninového receptoru</b>                  |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Terfenadin, astemizol, cisaprid                                                     | Nelfinavir zvyšuje plazmatické koncentrace terfenadinu. Podobné interakce jsou pravděpodobné i pro astemizol a cisaprid. | Nelfinavir nesmí být podáván s terfenadinem, astemizolem ani cisapridem kvůli možným závažným a/nebo život ohrožujícím arytmiím.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Antagonisté endotelinových receptorů</b>                                         |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Bosentan                                                                            | Nebyl hodnocen. Společné užívání bosentanu a nelfinaviru může zvyšovat plazmatické hladiny bosentanu.                    | Pokud je bosentan podáván společně s nelfinavirem, je třeba pacientovu snášenlivost bosentanu monitorovat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Analgetika</b>                                                                   |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Methadon 80 mg ± 20 mg denně > 1 měsíc<br>(Nelfinavir 1200mg 2x denně po 8 dní)     | AUC methadonu ↓ 47%                                                                                                      | Žádný pacient v této studii neměl abstinenci příznaky, nicméně by se mělo díky farmakokinetickým změnám očekávat, že někteří pacienti léčení touto kombinací mohou mít abstinenci příznaky a vyžadovat zvýšení dávky methadonu.<br>AUC methadonu může být při současném podání s nelfinavirem snížena, proto může být během současné léčby nelfinavirem vyžadována zvýšená dávka methadonu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použitá ve studii) | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                                       | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhalační/nosní steroidy</b>                                                     |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Flutikason                                                                          | ↑ Flutiakasonu                                                                                            | Souběžné podání flutikason-propionátu a přípravku VIRACEPT může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací flutikason-propionátu. Je třeba je podávat s opatrností. Zvláště při dlouhodobém podávání je vhodné zvážit podání alternativ flutikason-propionátu, které nejsou metabolizovány CYP2A4, jako je např. beklometason. |
| <b>Antidepresiva</b>                                                                |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Trazodon                                                                            | ↑ Trazodonu                                                                                               | Souběžné podávání trazodonu s přípravkem VIRACEPT může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací trazodonu. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností a měly by být zváženy nižší dávky trazodonu.                                                                                                                     |
| <b>Inhibitory PDE-5 k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH)</b>                  |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tadalafil                                                                           | Nebyl hodnocen. Společné užívání tadalafilu a nelfinaviru může zvyšovat plasmatické hladiny tadalafilu.   | Společné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze s přípravkem VIRACEPT se nedoporučuje.                                                                                                                                                                                                                      |
| Sildenafil                                                                          | Nebyl hodnocen. Společné užívání sildenafilu a nelfinaviru může zvyšovat plasmatické hladiny sildenafilu. | Podávání sildenafilu spolu s přípravkem VIRACEPT je kontraindikováno (viz kontraindikace).                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Inhibitory PDE-5 k léčbě erektilní dysfunkce (ED)</b>                            |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tadalafil                                                                           | Nebyl hodnocen. Společné užívání tadalafilu a nelfinaviru může zvyšovat plasmatické hladiny tadalafilu.   | Užívá se při zvýšeném sledování nežádoucích účinků souvisejících se zvýšenou expozicí tadalafilu.                                                                                                                                                                                                                             |
| Sildenafil                                                                          | Nebyl hodnocen. Společné užívání sildenafilu a nelfinaviru může zvyšovat plasmatické hladiny sildenafilu. | Sildenafil v úvodní dávce nepřesahující 25 mg za 48 hodin. Užívá se při zvýšeném sledování nežádoucích účinků souvisejících se zvýšenou expozicí sildenafilu.                                                                                                                                                                 |
| Vardenafil                                                                          | Nebyl hodnocen. Společné užívání vardenafilu a nelfinaviru může zvyšovat plasmatické hladiny vardenafilu. | Užívá se při zvýšeném sledování nežádoucích účinků souvisejících se zvýšenou expozicí vardenafilu.                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Přípravky k léčbě dny</b>                                                        |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kolchicin                                                                           | Nebyl hodnocen. Společné užívání kolchicinu a nelfinaviru může zvyšovat plasmatické hladiny kolchicinu.   | Pokud je u pacientů s normálními renálními nebo jaterními funkcemi nutná léčba nelfinavirem, doporučuje se snížení dávky kolchicinu nebo přerušování léčby kolchicinem. Pacientům s poruchou jaterních nebo renálních funkcí se nemá kolchicin s nelfinavirem podávat (viz bod 4.4).                                          |



| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí (dávka nelfinaviru použitá ve studii) | Vliv na hladinu léčiva<br>Změna v %                                                                                                                                                                                                             | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rostlinné přípravky</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Třezalka tečkovaná</i>                                                           | Plazmatické hladiny nelfinaviru mohou být sníženy současným užíváním přípravků z třezalky tečkované ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Toto je způsobeno indukcí enzymů metabolizujících léky a/nebo transportních proteinů třezalkou tečkovanou. | Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou nesmí být užívány současně s nelfinavirem. Pokud pacient již přípravky z třezalky tečkované užívá, ukončete podávání přípravky z třezalky tečkované, kontrolujte hladiny virů a je-li možno, hladiny nelfinaviru. Hladiny nelfinaviru se mohou zvýšit po ukončení podávání preparátů z třezalky tečkované a může být potřeba upravit dávku nelfinaviru. Indukční efekt třezalky tečkované může přetrvávat nej déle 2 týdny po ukončení léčby. |

↑ značí vzestup, ↓ značí pokles, ↔ značí minimální změnu (< 10 %)

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V reprodukčních studiích na potkanech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky ve vztahu k podávanému přípravku v dávkách poskytujících systémovou expozici srovnatelnou s expozicí pozorovanou při podávání klinicky užívaných dávek. Klinické zkušenosti u těhotných žen jsou omezené, VIRACEPT by měl být podáván těhotným ženám pouze pokud očekávaný přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

HIV pozitivním ženám se za žádných okolností nedoporučuje kojit, aby nedošlo k přenosu HIV na dítě. Studie na potkanech v laktaci prokázaly, že nelfinavir je vylučován do mateřského mléka. Nejsou k dispozici údaje o vylučování nelfinaviru do lidského mateřského mléka. Kojícím matkám musí být doporučeno přerušení kojení, pokud užívají VIRACEPT.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

VIRACEPT nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku VIRACEPT 250 mg tablety byla studována v kontrolovaných klinických studiích s více než 1300 pacienty. Většina pacientů v těchto studiích byla léčena nelfinavirem v dávce 750 mg třikrát denně jako jediným lékem nebo v kombinaci s nukleosidovými analogy, nebo v dávce 1250 mg dvakrát denně v kombinaci s nukleosidovými analogy. Následující nežádoucí příhody, které mají přinejmenším pravděpodobnou souvislost s podáváním nelfinaviru (tj. nežádoucí účinky), se vyskytovaly nejčastěji: průjem, nevolnost a vyrážka. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s nelfinavirem

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích shrnuje tabulka 2. Jsou uvedeny také významné abnormální laboratorní výsledky, které byly pozorovány v souvislosti s nelfinavirem (po 48 týdnech).

**Tabulka 2: Incidence nežádoucích účinků a významných abnormálních laboratorních výsledků zjištěných ve studiích fáze II a III (velmi časté ( $\geq 10\%$ ); časté ( $\geq 1\%$  až  $< 10\%$ ))**

| <b>Tělesný systém</b><br><b>Frekvence reakce</b>          | Nežádoucí účinky |                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | Stupeň 3 a 4     | Všechny stupně                                                                                                                              |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i><br>Velmi časté<br>Časté |                  | Průjem<br>Nausea, nadýmání                                                                                                                  |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i><br>Časté             |                  | Vyrážka                                                                                                                                     |
| <i>Vyšetření</i><br>Časté                                 |                  | Zvýšení alanin aminotransferázy, zvýšení aspartát aminotransferázy, neutropenie, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, pokles počtu neutrofilů |

#### Děti a novorozenci:

Celkem přibližně 400 pacientů užívalo v pediatrických léčebných studiích (studie 524, 556, PACTG 377/725 a PENTA-7) nelfinavir až po dobu 96 týdnů. Profil nežádoucích účinků, který byl zaznamenán během pediatrických klinických studií, byl podobný profilu u dospělých. Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem u dětí byl průjem. Z laboratorních abnormalit byly nejčastěji zaznamenané neutropenie/leukopenie. Během těchto studií muselo méně než 13% pacientů přerušit léčbu v důsledku nežádoucích účinků.

#### Zkušenosti s nelfinavirem po uvedení na trh

Závažné i nezávažné spontánní nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh (v případech, kdy byl nelfinavir užíván jako jediný inhibitor proteázy nebo v kombinaci s další antiretrovirovou terapií), které nebyly uvedeny v bodě 4.8 a u nichž nelze vyloučit příčinný vztah k nelfinaviru, jsou shrnuty níže. Vzhledem k tomu, že tyto údaje pocházejí ze systému hlášení spontánních nežádoucích příhod, nebyla frekvence nežádoucích účinků ověřena.

#### Poruchy imunitního systému:

*Méně časté ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* hypersenzitivní reakce zahrnující bronchospasmus, horečku, svědění, otok obličeje a vyrážku (makulopapulózní nebo bulózní dermatitidu).

#### Poruchy metabolismu a výživy:

*Méně časté – vzácné ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ):* Kombinovaná antiretrovirová léčba byla u HIV pacientů spojena s redistribucí tělesného tuku (získaná lipodystrofie), včetně ztráty periferního a obličejového podkožního tuku, zvýšení nitrobřišního a viscerálního tuku, hypertrofie prsů a akumulace dorsocervikálního tuku (lipohypertrofie bizoní hrb).

*Vzácné ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* nové propuknutí diabetu mellitu nebo zhoršení stávajícího diabetu mellitu.

#### Gastrointestinální poruchy:

*Méně časté ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* zvracení, pankreatitida/zvýšená amyláza v krvi.

*Vzácné ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* abdominální distenze

#### Poruchy jater a žlučových cest:

*Vzácné ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* hepatitida, zvýšené hladiny jaterních enzymů a žloutenka, pokud je nelfinavir užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

*Vzácné* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, myalgie, myozitida a rabdomyolýza byly hlášeny při podávání inhibitorů proteázy, především při současném podávání s nukleosidovými analogy.

Cévní poruchy:

*Vzácné* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): zvýšení spontánní krvácivosti u pacientů s hemofilií.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

*Velmi vzácné* ( $\leq 0,01\%$ ), včetně ojedinělých případů: Erythema multiforme

Pediatrická populace

Další nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a jsou uvedeny níže. Jelikož tyto údaje pocházejí ze systému spontánních hlášení, frekvence nežádoucích účinků není známa. hypertriglyceridémie, anémie, zvýšení laktátu v krvi a pneumonie.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Kombinovaná antiretrovirová léčba byla spojena s metabolickými abnormalitami jako je výšení sérových trygliceridů, zvýšení sérového cholesterolu, insulinová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktacidémie. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

## 4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem VIRACEPT u lidí jsou omezené. Není k dispozici specifické antidotum k léčbě předávkování. V případě potřeby lze eliminovat nevstřebaný nelfinavir zvracením nebo výplachem žaludku. Lze rovněž podat živočišné uhlí za účelem podpory vyloučení nevstřebaného nelfinaviru. Vzhledem k vysokému stupni vazby nelfinaviru na plasmatické bílkoviny není dialýza vhodnou metodou k eliminaci nelfinaviru z krve.

Předávkování nelfinavirem může být teoreticky spojeno s prodloužením QT intervalu na EKG (viz také bod 5.3). Z těchto důvodů je nutné sledování předávkovaných pacientů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AE04

Mechanismus účinku: HIV proteáza je enzym nutný ke štěpení prekurzorových virových polyproteinů na jednotlivé proteiny přítomné v HIV. Štěpení virových polyproteinů je nezbytné pro maturaci infekčního viru. Nelfinavir se reverzibilně váže na aktivní místo HIV proteázy a zabraňuje štěpení polyproteinových řetězců, což vede k formování nezralých a tedy neinfekčních virových částic.

Antivirová aktivita in vitro: Antivirová aktivita nelfinaviru *in vitro* byla demonstrována na akutně i chronicky infikovaných lymfoblastoidních buněčných liniích, periferních lymfocytech a monocitech/makrofázích. Nelfinavir byl účinný vůči širokému spektru laboratorních kmenů a klinických izolátů HIV-1 a HIV-2 kmene ROD. EC95 (95 % efektivní koncentrace) je v rozpětí od 7 do 111 nM (průměr 58 nM). Nelfinavir vykazoval aditivní až synergický efekt proti HIV v kombinaci

s inhibitory reverzní transkriptázy zidovudinem (ZDV), lamivudinem (3TC), didanosinem (ddI), zalcitabinem (ddC) a stavudinem (d4T) bez zvýšené cytotoxicity.

Rezistence: Resistance viru na nelfinavir může vzniknout mutací virové proteázy na pozicích aminokyselin č. 30, 88 a 90.

In vitro: HIV izoláty se sníženou citlivostí vůči nelfinaviru byly selektovány *in vitro*. U HIV izolátů od vybraných pacientů léčených nelfinavirem samotným nebo v kombinaci s inhibitory reverzní transkriptázy byly vyhodnoceny fenotypové (n=19) a genotypové (n=195, z nich 157 bylo zhodnotitelných) změny v klinických studiích trvajících od 2 do 82 týdnů. Jedna nebo více mutací virové proteázy v pozicích aminokyselin 30, 35, 36, 46, 71, 77 a 88 bylo nalezeno u > 10 % pacientů infikovaných vyhodnotitelnými izoláty. U 9 z celkového počtu 19 pacientů, u kterých byla provedena jak fenotypová tak genotypová analýza klinických izolátů, byla prokázána snížená citlivost (5 až 93-násobná) vůči nelfinaviru *in vitro*. Izoláty od těchto 9 pacientů vykazovaly jednu nebo více mutací genu virové proteázy. Aminokyselina v pozici 30 se ukázala být nejčastějším místem mutací.

Zkřížená rezistence in vitro: U HIV izolátů získaných od 5 pacientů během léčby nelfinavirem bylo prokázáno 5 až 93-násobné snížení citlivosti vůči nelfinaviru *in vitro* ve srovnání s odpovídajícími izoláty na začátku léčby, ale nebylo prokázáno shodné snížení citlivosti vůči didanoviru, ritonaviru, Sachinaviru nebo amprenaviru *in vitro*. Na druhé straně po léčbě ritonavirem 6 ze 7 klinických izolátů se sníženou citlivostí vůči ritonaviru (8 až 113-násobné) *in vitro* ve srovnání s odpovídajícími izoláty na začátku léčby také vykazovalo sníženou citlivost vůči nelfinaviru *in vitro* (5 až 40-násobné). U HIV izolátu získaného od pacienta léčeného Sachinavirem byla prokázána nižší citlivost vůči Sachinaviru (7-násobná), ale nebylo prokázáno shodné snížení citlivosti vůči nelfinaviru. Zkřížená rezistence mezi nelfinavirem a inhibitory reverzní transkriptázy není pravděpodobná s ohledem na odlišné cílové enzymy. Klinické izoláty (n=5) se sníženou citlivostí vůči zidovudinu, lamivudinu nebo nevirapinu si zachovávají plnou citlivost vůči nelfinaviru *in vitro*.

In vivo: Celková incidence mutace v pozici D30N virové proteázy u zhodnotitelných izolátů (n=157) od pacientů léčených nelfinavirem samotným nebo v kombinaci se zidovudinem a lamivudinem nebo stavudinem byla 54,8 %. Celková incidence ostatních mutací spojených s primární rezistencí vůči inhibitorům proteázy byla 9,6 % pro substituci v poloze L90M, zatímco substituce v pozicích 48, 82 a 84 nebyly pozorovány.

Klinicko-farmakodynamická data: Při léčbě HIV-1 pozitivních pacientů nelfinavirem samotným nebo v kombinaci s ostatními antiretrovirovými přípravky dochází k prokázanému snížení virové nálože a vzestupu CD4+ lymfocytů. Snížení HIV RNA pozorované při monoterapii nelfinavirem bylo nižší a trvalo kratší dobu. Účinek nelfinaviru (samotného nebo v kombinaci s ostatními antiretrovirovými přípravky) na biologické markery aktivity onemocnění - počet CD4+ lymfocytů a virovou nálož - byl vyhodnocen v několika studiích s HIV-1 infikovanými pacienty.

Bylo provedeno porovnání účinku podávání VIRACEPTU tablety 250 mg dvakrát denně s účinkem podávání třikrát denně pacientům, kteří nebyli dosud léčeni inhibitory proteázy. V randomizované otevřené klinické studii byla porovnána suprese HIV RNA nelfinavirem v dávce 1 250 mg dvakrát denně oproti nelfinaviru v dávce 750 mg třikrát denně u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory proteázy a kteří rovněž užívali stavudin (30 – 40 mg dvakrát denně) a lamivudin (150 mg dvakrát denně).

| Procento pacientů s HIV RNA pod úrovní LOQ (senzitivní a ultrasenzitivní testy) ve 48. týdnu |                |                            |                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Test                                                                                         | Analýza        | Viracept dvakrát denně (%) | Viracept třikrát denně (%) | 95 % CI   |
| Senzitivní                                                                                   | Zjištěné údaje | 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) |
| Ultrasenzitivní                                                                              | Zjištěné údaje | 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 = Použití posledního platného stanovení (Last observation carried forward)

ITT = Analýza Intent to treat (všichni léčeni pacienti, bez ohledu na délku léčby)

NC=F: nedokončená léčba=selhání léčby (non-completers=failures)

Při dávkování dvakrát denně byla zaznamenána statisticky významně vyšší vrcholová plazmatická hladina nelfinaviru oproti dávkování třikrát denně. V dalších farmakokinetických parametrech byly pozorovány malé, statisticky nevýznamné rozdíly, které však nejsou důvodem k upřednostňování jednoho dávkovacího režimu před druhým. Studie 542 neprokázala statisticky významný rozdíl účinnosti dvou výše uvedených dávkovacích režimů u pacientů, kteří nebyli léčeni antiretrovirovými léčivými. Význam tohoto nálezu u pacientů, kteří byli v minulosti léčeni antiretrovirovými léčivými, však není znám.

Ve studii s 297 HIV-1 seropozitivními pacienty, kteří byli léčeni zidovudinem, lamivudinem a nelfinavirem (byla použita dvě různá schémata dávkování), nebo pouze zidovudinem a lamivudinem, byla při zahájení průměrná hodnota CD4+ lymfocytů 288 buněk/mm<sup>3</sup> a průměrná hodnota virové nálože HIV RNA 5,21 log<sup>10</sup> kopií/ml (160 394 kopií/ml). Po 24 týdnech byl při použití PCR metody (<400 kopií/ml) pozorován průměrný pokles hladin plazmatické HIV RNA o 2,33 log<sup>10</sup> u pacientů léčených kombinovanou terapií s nelfinavirem 3x denně 750 mg ve srovnání s poklesem o 1,34 log<sup>10</sup> u pacientů léčených pouze zidovudinem a lamivudinem. Podíl pacientů, u nichž po 24 týdnech léčby došlo k poklesu hladin plazmatické HIV RNA pod hranici citlivosti použité metody (<400 kopií/ml), činil 81 % u pacientů léčených nelfinavirem v dávce třikrát denně 750 mg spolu se zidovudinem a lamivudinem a 8 % u pacientů léčených pouze zidovudinem a lamivudinem. Průměrná hodnota CD4+ lymfocytů vzrostla ve stejné době o 150 buněk/mm<sup>3</sup> u pacientů léčených nelfinavirem v dávce třikrát denně 750 mg společně se zidovudinem a lamivudinem a o 95 buněk/mm<sup>3</sup> u pacientů léčených pouze zidovudinem a lamivudinem. Po 48 týdnech zůstaly u přibližně 75 % pacientů léčených nelfinavirem třikrát denně 750 mg společně se zidovudinem a lamivudinem hodnoty plazmatické HIV RNA pod hranici detekovatelnosti (<400 kopií/ml) a průměrný počet CD4+ lymfocytů vzrostl v této skupině o 198 buněk/mm<sup>3</sup>.

Ve skupinách pacientů užívajících přípravky v dávkování dvakrát denně a třikrát denně nebyly zaznamenány významné rozdíly v bezpečnosti a toleranci léčby. V obou léčebných větvích bylo stejné procento pacientů nežádoucími příhodami všech stupňů intenzity, bez ohledu na příčinnou souvislost s léčbou.

Plazmatické hladiny určitých inhibitorů HIV-1 proteázy metabolizovaných zejména cestou CYP3A4 mohou být při současném podávání nízkých dávek ritonaviru zvýšeny, neboť ritonavir je inhibitorem této metabolické cesty. Léčebná schémata pro inhibitory proteázy, které podléhají této interakci, vyžadují současné podávání nízkých dávek ritonaviru ("potencující" účinek), aby bylo zajištěno zvýšení plazmatických hladin a optimální protivirová účinnost. Plazmatické hladiny nelfinaviru, který je metabolizován především CYP2C19 a jen částečně CYP3A4, nejsou při současném podávání s ritonavirem výrazně zvýšeny, a proto společné podávání nelfinaviru s nízkými dávkami ritonaviru není požadováno. Bezpečnost a účinnost nelfinaviru (bez kombinace s ritonavirem) v porovnání s proteázovými inhibitory kombinovanými s ritonavirem byla zjišťována ve dvou klinických studiích; vždy byly podávány ještě další protivirové látky.

Studie M98-863 je randomizovaná dvojitě zaslepená studie s 653 pacienty, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovými, u kterých bylo sledováno podání kombinace lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denně, n=326) v porovnání s nelfinavirem (750 mg třikrát denně, n=327), vždy v kombinaci s

lamivudinem (150 mg dvakrát denně) a stavudinem (40 mg dvakrát denně). Medián výchozích hodnot HIV-1 RNA ve skupině léčené nelfinavirem byl  $4,98 \log^{10}$  kopií/ml a ve skupině léčené lopinavirem/ritonavirem  $5,01 \log^{10}$  kopií/ml. Medián výchozích hodnot počtu CD4+ buněk byl v obou skupinách 232 buněk/mm<sup>3</sup>. Ve 48. týdnu byl u 63 % pacientů léčených nelfinavirem a u 75 % pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem počet kopií HIV-1 RNA < 400 kopií/ml, zatímco 52 % pacientů léčených nelfinavirem a 67 % pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem mělo < 50 kopií HIV-1 RNA/ml (skupina „intent-to treat“, chybějící údaje = selhání léčby). Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk od výchozích hodnot až do 48. týdne bylo ve skupině léčené nelfinavirem 195 buněk/mm<sup>3</sup> a ve skupině léčené lopinavirem/ritonavirem 207 buněk/mm<sup>3</sup>. V průběhu 48 týdnů léčby mělo statisticky významně vyšší procento pacientů ve skupině léčené lopinavirem/ritonavirem měla < 50 kopií HIV-1 RNA/ml ve srovnání se skupinou léčenou nelfinavirem.

Studie APV3002 je randomizovaná otevřená studie s 649 pacienty v pokročilém stádiu onemocnění, kteří dosud nebyli léčeni antiretroviroty, zkoumající podávání fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg jednou denně, n=322) v porovnání s nelfinavirem (1250 mg dvakrát denně, n=327) přičemž v obou skupinách byl podáván také lamivudin (150 mg dvakrát denně) a abakavir (300 mg dvakrát denně). Medián výchozí hodnoty HIV-1 RNA byl v obou léčebných skupinách  $4,8 \log^{10}$  kopií/ml. Medián výchozího počtu CD4+ buněk byl ve skupině s nelfinavirem  $1,77 \times 10^6$  buněk/l a ve skupině s fosamprenavirem/ritonavirem  $1,66 \times 10^6$  buněk/l. Ve 48. týdnu byly plazmatické hladiny HIV-1 RNA u 68 % pacientů léčených nelfinavirem resp. u 69 % pacientů léčených fosamprenavirem/ritonavirem < 400 kopií/ml, zatímco u 53 % pacientů léčených nelfinavirem a 55 % pacientů léčených fosamprenavirem/ritonavirem bylo zjištěno < 50 kopií/ml (skupina "intent to treat", rebound fenomén/přerušeni léčby = selhání léčby). Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk od výchozích hodnot během 48 týdnů léčby bylo  $207 \times 10^6$  buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině s nelfinavirem a  $203 \times 10^6$  buněk/mm<sup>3</sup> ve skupině léčené fosamprenavirem/ritonavirem. Ve skupině léčené nelfinavirem se vyskytlo více virologických selhání (17 %) než ve skupině léčené fosamprenavirem/ritonavirem (7 %). Naléhavá léčba NRTI rezistence byla výrazně méně častá ve skupině léčené kombinací fosamprenavir/ritonavir ve srovnání se skupinou léčenou nelfinavirem (13% versus 57%; p<0.001).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti nelfinaviru byly studovány na zdravých dobrovolnících a HIV infikovaných pacientech. Mezi těmito skupinami nebyly pozorovány významné rozdíly.

**Absorpce:** Po podání jedné nebo více dávek 500 mg nebo 750 mg (dvě nebo tři tablety po 250 mg) s jídlem byly vrcholové plazmatické koncentrace nelfinaviru dosahovány po 2 až 4 hodinách.

Po podávání nelfinaviru 750 mg každých 8 hodin po dobu 28 dnů (v ustáleném stavu) dosahovaly průměrné hodnoty vrcholových plazmatických koncentrací (C<sub>max</sub>) 3-4 µg/ml a plazmatické koncentrace před podáním další dávky dosahovaly hodnot 1-3 µg/ml. Vyšší vzestup byl pozorován po jednotlivé dávce nelfinaviru, tento jev nebyl ovšem pozorován po opakovaném podávání.

Ve farmakokinetické studii u HIV-pozitivních pacientů trvající 28 dnů bylo porovnáváno dávkování 1 250 mg dvakrát denně s dávkováním 750 mg třikrát denně. U pacientů užívajících VIRACEPT dvakrát denně (n=10) byla maximální plazmatická koncentrace nelfinaviru (C<sub>max</sub>)  $4,0 \pm 0,8$  µg/ml, ranní nejnížší koncentrace  $2,2 \pm 1,3$  µg/ml a večerní nejnížší koncentrace  $0,7 \pm 0,4$  µg/ml. U pacientů užívajících VIRACEPT třikrát denně (n=11) byla maximální plazmatická koncentrace nelfinaviru (C<sub>max</sub>)  $3,0 \pm 1,6$  µg/ml, ranní nejnížší koncentrace  $1,4 \pm 0,6$  µg/ml a večerní nejnížší koncentrace  $1,0 \pm 0,5$  µg/ml. Rozdíl mezi ranní a odpolední nebo večerní nejnížší koncentrací při dávkování třikrát denně a dvakrát denně byl zaznamenán taktéž u zdravých dobrovolníků, kteří užívali dávky v přesných 8-hodinových nebo 12-hodinových intervalech.

Farmakokinetika nelfinaviru při dávkování dvakrát denně i třikrát denně je podobná. U pacientů s dávkováním 1 250 mg nelfinaviru dvakrát denně byla hodnota AUC<sub>0-24</sub>  $52,8 \pm 15,7$  µg·h/ml (n=10) a při dávkování 750 mg třikrát denně byla tato hodnota  $43,6 \pm 17,8$  µg·h/ml (n=11). Expozice vůči látce před podáním další dávky během celého dávkovacího intervalu u obou režimů zůstává přinejmenším

dvacetinásobně vyšší než průměrná hodnota  $IC_{95}$ . Klinická významnost souvisejících *in vitro* nálezů ve vztahu k účinnosti léčiva a klinickému výsledku léčby nebyla stanovena. Při podávání jedné dávky byly zjištěny vyšší nárůsty plasmatických koncentrací nelfinaviru než by odpovídalo velikosti dávky, avšak při podávání opakovaných dávek nebyl tento účinek pozorován.

Absolutní biologická dostupnost přípravku VIRACEPT nebyla dosud stanovena.

#### *Účinek jídla na perorální absorpci*

Jídlo zvyšuje expozici nelfinaviru a snižuje farmakokinetickou variabilitu nelfinaviru v porovnání se stavem nalačno. V jedné studii dostávali zdraví dobrovolníci jednotlivou dávku 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) nalačno nebo s jídlem (tři jídla s různou kalorickou hodnotou a různým obsahem tuků). Ve druhé studii dostávali zdraví dobrovolníci jednotlivé dávky 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) nalačno nebo s jídlem (dvě jídla s rozdílným obsahem tuků). Výsledky těchto dvou studií jsou shrnuty níže.

#### **Zvýšení AUC, $C_{max}$ a $T_{max}$ nelfinaviru po podání 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) s jídlem v porovnání se stavem nalačno**

| Počet kcal | % tuku | Počet subjektů | Zvýšení AUC v násobcích | Zvýšení $C_{max}$ v násobcích | Zvýšení $T_{max}$ (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                  |

#### **Zvýšení AUC, $C_{max}$ a $T_{max}$ nelfinaviru po podání 1250 mg přípravku VIRACEPT (5 x 250 mg tablety) s jídlem s nízkým obsahem tuku (20%) vs. s jídlem s vysokým obsahem tuku (50%) v porovnání se stavem nalačno**

| Počet kcal | % tuku | Počet subjektů | Zvýšení AUC v násobcích | Zvýšení $C_{max}$ v násobcích | Zvýšení $T_{max}$ (h) |
|------------|--------|----------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 500        | 20     | n=22           | 3,1                     | 2,5                           | 1,8                   |
| 500        | 50     | n=22           | 5,1                     | 3,8                           | 2,1                   |

Expozice nelfinaviru stoupá se zvyšující se energetickou hodnotou nebo obsahem tuků v jídle, které je spolu s přípravkem VIRACEPT podáváno.

**Distribuce:** V séru je nelfinavir převážně vázán na proteiny ( $\geq 98$  %). Předpokládaný distribuční objem (2-7 l/kg) překračuje jak u zvířat, tak u člověka objem celkové tělesné vody, takže lze předpokládat rozsáhlý průnik nelfinaviru do tkání.

**Metabolismus:** Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že za metabolismus nelfinaviru jsou odpovědné četné izoformy cytochromu P-450 včetně CYP3A, CYP2C19/C9 a CYP2D6. V plasmě byl zjištěn jeden hlavní a několik vedlejších oxidačních metabolitů. Hlavní oxidační metabolit, M8 (terciární butyl-hydroxynelfinavir) vykazuje *in vitro* stejnou antivirovou aktivitu jako původní látka a jeho tvorba je katalyzována polymorfním cytochromem CYP2C19. Další degradace M8 se zdá být katalyzována CYP3A4U jedinců s normální aktivitou CYP2C19 představují plasmatické hladiny tohoto metabolitu přibližně 25 % celkové plasmatické koncentrace odpovídající nelfinaviru. Předpokládá se, že u jedinců s výrazně sníženou katalytickou aktivitou CYP2C19 nebo u pacientů, kterým jsou souběžně podávány silné inhibitory CYP2C19 (viz bod 4.5), budou sérové hladiny nelfinaviru zvýšeny, zatímco hladiny terciárního butyl-hydroxynelfinaviru budou zanedbatelné nebo neměřitelné.

**Vylučování:** Předpokládané hodnoty celkové clearance po jednotlivé dávce (24-33 l/h) nebo po více dávkách (26-61 l/h) ukazují na střední až vysokou hepatální biologickou dostupnost nelfinaviru. Terminální poločas nelfinaviru byl 3,5 až 5 hodin. Většina (87 %) perorálně podané dávky 750 mg  $^{14}C$ -nelfinaviru byla vyloučena stolicí; celková radioaktivita stolice sestávala z 22 % podílu

nelfinaviru a 78 % podílu četných oxidativních metabolitů. Pouze 1-2 % podané dávky bylo vyloučeno močí především ve formě nemetabolisovaného nelfinaviru.

#### Farmakokinetika u zvláštních populací:

##### Děti:

U dětí ve věku 2 až 13 let byla clearance perorálně podaného nelfinaviru přibližně 2 až 3x vyšší nežli u dospělých, s velkou interindividuální variabilitou. Po podání přípravku VIRACEPT perorální prášek nebo tablety s jídlem v dávce přibližně 25-30 mg/kg třikrát denně byly dosaženy plasmatické koncentrace v rovnovážném stavu podobné těm, které jsou dosahovány u dospělých po podání 750 mg třikrát denně.

Farmakokinetika nelfinaviru byla hodnocena v 5 studiích u pediatrických pacientů od narození do 13 let. Pacienti dostávali přípravek VIRACEPT buď třikrát denně nebo dvakrát denně s jídlem nebo bez jídla. Doporučený režim dávkování a příslušné hodnoty AUC<sub>24</sub> jsou shrnuty níže.

#### **Shrnutí AUC<sub>24</sub> nelfinaviru v rovnovážném stavu v pediatrických studiích**

| Číslo protokolu | Režim dávkování <sup>1</sup> | N <sup>2</sup> | Věk        | Jídlo podané s přípravkem Viracept                                                                                                  | AUC <sub>24</sub> (mg.h/l)<br>Aritmetická střední hodnota ± SD |
|-----------------|------------------------------|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| AG1343-524      | 20 (19-28) mg/kg<br>3x denně | 14             | 2-13 let   | Prášek s mlékem, mléčnou dětskou výživou, pudinkem nebo vodou, jako součást lehkého jídla nebo tablety podané spolu s lehkým jídlem | 56,1 ± 29,8                                                    |
| PACTG-725       | 55 (48-60) mg/kg<br>2x denně | 6              | 3-11 let   | S jídlem                                                                                                                            | 101,8 ± 56,1                                                   |
| PENTA 7         | 40 (34-43) mg/kg<br>3x denně | 4              | 2-9 měsíců | S mlékem                                                                                                                            | 33,8 ± 8,9                                                     |
| PENTA 7         | 75 (55-85) mg/kg<br>2x denně | 12             | 2-9 měsíců | S mlékem                                                                                                                            | 37,2 ± 19,2                                                    |
| PACTG-353       | 40 (14-56) mg/kg<br>2x denně | 10             | 6 týdnů    | Prášek s vodou, mlékem, mléčnou dětskou výživou, sójovou dětskou výživou, sójovým mlékem nebo dietetickými doplňky                  | 44,1 ± 27,4                                                    |
|                 |                              |                | 1 týden    |                                                                                                                                     | 45,8 ± 32,1                                                    |

<sup>1</sup> Dávka určená protokolem (aktuální rozmezí dávky)

<sup>2</sup> N: počet subjektů s hodnotitelnými výsledky farmakokinetiky

C<sub>trough</sub> hodnoty nejsou v tabulce uvedeny, protože nebyly dostupné ze všech studií

Farmakokinetické údaje byly rovněž dostupné od 86 pacientů (ve věku od 2 do 12 let), kteří dostávali přípravek VIRACEPT 25-35 mg/kg 3x denně ve studii AG1343-556. Farmakokinetické údaje ze studie AG1343-556 byly variabilnější než údaje z dalších studií vedených u pediatrické populace; 95% interval spolehlivosti pro AUC<sub>24</sub> byl 9 až 121 mg.h/l.



Celkově je podávání přípravku VIRACEPT v pediatrické populaci spojeno s vyšší variabilitou expozice léku. Důvod této vyšší variability není znám, ale může být způsoben proměnlivým příjmem potravy u pediatrických pacientů.

Starší pacienti: Dosud nejsou k dispozici údaje od starších pacientů.

#### Jaterní poškození:

Farmakokinetika vícečetných dávek nelfinaviru nebyla u HIV pozitivních pacientů s poruchou funkce jater studována.

Farmakokinetika nelfinaviru podaného v jediné dávce 750 mg byla sledována u pacientů s poruchou jaterních funkcí a zdravých dobrovolníků. U pacientů s jaterní poruchou (třída A až C podle Child-Turcotta) byl pozorován vzestup AUC o 49 – 69 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Z těchto pozorování nelze ovšem vyvozovat žádné závěry ohledně doporučení změny dávkování u osob s jaterní poruchou.

Druhá studie hodnotila farmakokinetiku nelfinaviru v rovnovážném stavu (1250 mg 2x denně po dobu 2 týdnů) u dospělých HIV séronegativních subjektů s mírnou (Child-Pugh A, n=6) nebo středně těžkou (Child-Pugh B, n=6) poruchou funkce jater. V porovnání s kontrolními subjekty s normálními jaterními funkcemi nebylo AUC a  $C_{max}$  nelfinaviru významně odlišné u subjektů s mírnou poruchou funkce jater, ale u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater bylo AUC nelfinaviru zvýšeno o 62% a  $C_{max}$  nelfinaviru o 22%.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V *in vitro* studiích byly klonované lidské srdeční draslíkové kanály (hERG) inhibovány vysokými koncentracemi nelfinaviru a jeho aktivního metabolitu M8. hERG draslíkové kanály byly inhibovány o 20 % nelfinavirem a metabolitem M8 v koncentracích, které jsou 4 až 5 násobkem a 70 násobkem volných terapeutických koncentrací u lidí. Na druhé straně nebyl pozorován žádný účinek, který by naznačoval prodloužení QT intervalu na EKG v poddávých dávkách u psů nebo v systému izolované srdeční tkáně. Klinický význam těchto *in vitro* výsledků je nejasný. Nicméně na základě informací získaných u léčiv o kterých je známo, že prodloužují QT interval, by blokáda hERG draslíkových kanálů > 20 % mohla být klinicky významná. Z tohoto důvodu by potenciál pro prodloužení QT intervalu měl být vzat v úvahu v případech předávkování (viz bod 4.9).

Akutní a chronická toxicita: Studie akutní a chronické toxicity po perorálním podání byly prováděny na myších (500 mg/kg/den), potkaních (až 1000 mg/kg/den) a opicích (až 800 mg/kg/den). U potkanů byl pozorován vzestup hmotnosti jater a hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy úměrně výši dávky. U opic byl pozorován pokles hmotnosti a celkové tělesné chátrání společně s příznaky gastrointestinální toxicity.

Mutagenita: Ve studiích *in vitro* a *in vivo* s i bez metabolické aktivace nebyla u nelfinaviru prokázána ani mutagenita ani genotoxická aktivita.

Karcinogenita: Dvouleté studie s perorálním podáváním nelfinaviru byly prováděny u myši a potkanů. Podávání až 1000 mg/kg/den myším neprokázalo onkogenní účinek přípravku. Podávání 1000 mg/kg/den potkanům vedlo ke zvýšení incidence folikulárního adenomu a karcinomu štítné žlázy v porovnání s kontrolní skupinou. Systémová expozice byla 3-4x vyšší než je expozice u lidí při podávání terapeutických dávek. Podávání nelfinaviru v dávce 300 mg/kg/den vedlo ke zvýšení incidence adenomů. Chronické podávání nelfinaviru potkanům vedlo k účinkům vznikajícím v důsledku enzymové indukce, což predisponuje potkany, nikoliv však člověka, ke vzniku nádorů štítné žlázy. Je nepravděpodobné, že by mohl mít nelfinavir u lidí karcogenní účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Každá tableta obsahuje následující pomocné látky:

*Jádro tablety:*

Křemičitan vápenatý,  
Krospovidon,  
Magnesium-stearát,  
Indigokarmín (E132) jako prášek.

*Potahová vrstva tablety:*

Hypromelóza.  
Triacetin.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním vnitřním obalu. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Přípravek VIRACEPT potahované tablety je distribuován v HDPE umělohmotných lahvích obsahujících 270 nebo 300 tablet, opatřených šroubovacím uzávěrem z HDPE s dětskou pojistkou, s fólií originality. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL9 1TW  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. ledna 1998

Datum prodloužení registrace: 23. ledna 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Přípavek již není registrován

## **PŘÍLOHA II**

- A. DRŽITEL/DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI  
ODPOVĚDNÝ/ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

**A. DRŽITEL/DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI ODPOVĚDNÝ/ODPOVĚDNÍ  
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

VIRACEPT 50 mg/g perorální prášek

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

VIRACEPT 250 mg potahované tablety:

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY REGISTRACE**

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE  
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

• **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S CHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ  
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

• **DALŠÍ PODMÍNKY**

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, který je odsouhlasený ve verzi 1 ze dne 30. července 2007 plánu řízení rizik, uvedený v Modulu 1.8.2. žádosti o registraci, a v každé následné aktualizaci plánu řízení rizik odsouhlasené CHMP.

V souladu s pokynem CHMP o systémech řízení rizik pro humánní léčivé přípravky bude předložen aktualizovaný plán řízení rizik současně s další periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti přípravku (PSUR).

Aktualizovaný plán řízení rizik bude dále předložen:

- v případě získání nových informací, které mohou ovlivnit aktuální údaje o bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo činnosti k minimalizaci rizik
- do 60 dnů po dosažení důležitých mezníků (farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky

PSUR: Držitel rozhodnutí o registraci bude každý rok předkládat periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR).

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

#### **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viracept 50 mg/g perorální prášek  
Nelfinavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Lahev obsahuje 144 g perorálního prášku. Jeden gram perorálního prášku obsahuje nelfinavirum v množství odpovídajícím 50 mg nelfinavirum.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také sladidlo aspartam (E951), sacharoso-monopalmitát, draslík, přírodní a umělé příchutě a další složky. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

144 g perorální prášek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nerouptejte v lahvi

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C  
Uchovávejte v původním vnitřním obalu

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/054/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

viracept 50 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU****NÁLEPKA NA LAHEV****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Viracept 50 mg/g perorální prášek  
Nelfinavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jeden gram perorálního prášku obsahuje 50 mg nelfinavirum (ve formě nelfinaviri mesilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také E951, sacharoso-monopalmitát, draslík.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

144 g

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Nerozpouštějte v lahvi

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C  
Uchovávejte v původním vnitřním obalu

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

„Logo“

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/054/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Viracept 250 mg potahované tablety  
Nelfinavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 292,25 mg nelfinaviri mesilas, což odpovídá 250 mg nelfinavirum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také barvivo indigokarmín (E132) a jiné složky.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

270 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

Uchovávejte v původním vnitřním obalu

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/054/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

viracept 250 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU****NÁLEPKA NA LAHEV****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Viracept 250 mg potahované tablety  
Nelfinavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg nelfinavirum (ve formě nelfinaviri mesilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

270 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTI**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

Uchovávejte v původním vnitřním obalu

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

„Logo“

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/97/054/004

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Přípavek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viracept 250 mg potahované tablety  
Nelfinavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 292,25 mg nelfinaviri mesilas, což odpovídá 250 mg nelfinavirum.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také barvivo indigokarmín (E132) a jiné složky.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

300 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

Uchovávejte v původním vnitřním obalu



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/054/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

viracept 250 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU****NÁLEPKA NA LAHEV****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Viracept 250 mg potahované tablety  
Nelfinavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg nelfinavirum (ve formě nelfinaviri mesilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

300 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTI**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

Uchovávejte v původním vnitřním obalu

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

„Logo“

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)</b> |
|---------------------------------|

EU/1/97/054/005

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### VIRACEPT 50 mg/g perorální prášek Nelfinavirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Viracept a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Viracept užívat
3. Jak se přípravek Viracept užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Viracept uchovávat
6. Další informace

## 1. CO JE PŘÍPRAVEK VIRACEPT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

### Co je přípravek Viracept

Viracept obsahuje léčivou látku nazývanou nelfinavir, což je tzv. „inhibitor proteázy.“ Přípravek patří do skupiny léků nazývaných „antiretrovirotika.“

### K čemu se přípravek Viracept používá

Viracept se používá s dalšími antiretrovirotyky:

- Účinkuje proti viru lidské imunitní deficiencie (HIV). Tímto účinkem pomáhá snižovat počet částic HIV v krvi.
- Zvyšuje počet určitých buněk v krvi, které pomáhají bojovat proti infekci. Tyto buňky se nazývají bílé krvinky CD4. Jejich počet je významně snížený, pokud máte infekci HIV, což může vést ke zvýšenému riziku mnoha druhů infekcí.

Viracept neléčí infekci HIV. I nadále můžete onemocnět infekcí, nebo se u Vás může objevit jiné onemocnění v důsledku infekce HIV. Léčba přípravkem Viracept nezabraňuje možnosti přenosu infekce HIV na další osoby krví nebo sexuálním stykem, proto musíte i nadále při užívání přípravku Viracept dodržovat příslušná opatření, abyste se vyvaroval(a) přenosu viru na další osoby.

## 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK VIRACEPT UŽÍVAT

### Neužívejte přípravek Viracept, jestliže

- jste alergický(á) na nelfinavir nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (viz bod 6 „Další informace“)
- užíváte některé léky (viz bod 2 „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“, „Neužívejte přípravek Viracept“).

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, přípravek Viracept neužívejte.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Viracept je zapotřebí**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Viracept užívat, pokud:

- Máte onemocnění ledvin.
- Máte vysokou hladinu cukru v krvi (diabetes).
- Máte vzácné dědičné onemocnění krve nazývané „hemofilie.“
- Máte onemocnění jater způsobené hepatitidou B nebo C (žloutenkou typu B nebo C). Váš lékař Vám možná nechá provádět pravidelná vyšetření krve.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nebo pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Viracept užívat.

### **Pacienti s onemocněním jater**

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými léky, je zvýšené riziko závažných jaterních nežádoucích účinků, které mohou být i smrtelné, a proto je třeba provádět odběry krve za účelem kontroly jaterních funkcí. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním jater.

### **Tělesný tuk**

Kombinovaná antiretrovirová léčba může způsobovat změny tělesných proporcí způsobené změnou rozložení tělesného tuku. To může zahrnovat úbytek tukové tkáně z dolních končetin, paží a obličeje a nárůst tukové tkáně na břiše a dalších vnitřních orgánech, zvětšení prsů a tukový hrb na zadní části krku (býčí šíje). Příčina a dlouhodobé zdravotní důsledky těchto změn nejsou v současné době známy. Pokud zaznamenáte změny tělesného tuku, kontaktujte svého lékaře.

### **Známky předchozí infekce**

U některých pacientů v pokročilém stádiu HIV infekce s anamnézou tzv. oportunních infekcí (infekce, kterým se zdravý organismus dokáže bránit, ale které mohou u některých onemocnění, jako infekce HIV, vzplanout), se mohou brzy po zahájení léčby HIV nebo u objevit známky a příznaky zánětu v důsledku předchozích infekcí. Tyto příznaky se pokládají za projev zlepšení imunitní odpovědi, umožňující nyní tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomná bez patrných příznaků. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, prosím, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

### **Onemocnění kostí (osteonekróza)**

U některých pacientů užívajících kombinovanou léčbu antiretrovirovými léky se může rozvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené nedostatečným krevním zásobením kosti). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, těžká imunosuprese, vysoký BMI (body mass index) mohou být mimo jiné jedněmi z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Příznaky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů a bolesti (zvláště kyčle, kolena a ramena) a obtížný pohyb. Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, prosím, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a o rostlinných léčivých přípravcích. To je proto, že přípravek Viracept může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. Stejně tak i ostatní léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Viracept.

**Neužívejte přípravek Viracept** a řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků:

- Léky vyrobené z námelu, jako je kabergolin, ergotamin nebo lisurid (k léčbě Parkinsonovy choroby nebo migrény)
- Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (k léčbě deprese nebo zlepšení nálady)
- Rifampicin (k léčbě tuberkulózy (TBC))
- Terfenadin nebo astemizol (k léčbě alergie)
- Pimozid (užívaný k léčbě duševních zdravotních potíží)
- Amiodaron nebo chinidin (k léčbě nepravidelné srdeční činnosti)
- Fenobarbital nebo karbamazepin (k léčbě záchvatů nebo epilepsie)

- Triazolam nebo perorální midazolam (užívaný ústy) (k léčbě úzkosti a poruch spánku)
- Cisaprid (k léčbě pálení žáhy nebo potíží s trávicím systémem)
- Omeprazol (k léčbě vředu v žaludku nebo dvanácterníku)
- Alfuzosin (k léčbě benigní hyperplazie prostaty (BHP))
- Sildenafil (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH))
- Simvastatin nebo lovastatin (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte přípravek Viracept a řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Viracept užívat.

**Řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

- Jakékoli další léky k léčbě HIV infekce, jako je ritonavir, indinavir, sachinavir a delavirdin, amprenavir, efavirenz nebo nevirapin
- Perorální antikoncepce (pilulky). Viracept může zabránit účinku perorální antikoncepce, proto byste měla při užívání přípravku Viracept používat jinou antikoncepční metodu (např. kondom).
- Blokátory kalciových kanálů, jako např. bepridil (k léčbě onemocnění srdce)
- Imunosupresiva, jako je takrolimus nebo cyklosporin
- Léky ke snižování kyselosti žaludečního prostředí, jako např. lansoprazol
- Flutikazon (k léčbě senné rýmy)
- Fenytoin (k léčbě záchvatů nebo epilepsie)
- Metadon (k léčbě drogové závislosti)
- Sildenafil (k dosažení a udržení erekce)
- Tadalafil (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH), nebo k dosažení a udržení erekce)
- Vardenafil (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH), nebo k dosažení a udržení erekce)
- Ketokonazol, itraconazol nebo flukonazol (k léčbě mykotických- plísňových infekcí)
- Rifabutin, erytromycin nebo klaritromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- Midazol podávaný v injekci nebo diazepam (k léčbě úzkosti nebo poruch spánku)
- Fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptylin nebo trazodon (k léčbě deprese)
- Atorvastatin nebo jiné statiny (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
- Salmeterol (k léčbě astmatu nebo chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN))
- Warfarin (ke snížení rizika tvorby krevních sraženin v těle)
- Kolchicin (k léčbě dnavých záchvatů nebo středomořské horečky)
- Bosentan (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH))

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nebo pokud si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete Viracept užívat.

### **Užívání přípravku Viracept s jídlem a pitím**

Užívejte Viracept s jídlem. To pomáhá Vašemu tělu dosáhnout plného prospěchu z léku.

### **Těhotenství, antikoncepce a kojení**

- Před užívání přípravku Viracept řekněte svému lékaři, pokud jste těhotná, nebo těhotenství plánujete.
- Nekojte při užívání přípravku Viracept, protože virus HIV může přecházet na Vaše dítě.
- Viracept může způsobit, že perorální antikoncepce (pilulky) nebude účinná, proto byste měla v průběhu užívání přípravku Viracept používat jinou metodu antikoncepce (jako např. kondom).
- Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že by Viracept ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

### Důležité informace o některých složkách přípravku Viracept

Tento lék obsahuje sacharózu, což je typ cukru. Pokud Vám někdy lékař řekl, že nesnášíte některé cukry nebo máte s trávením určitých cukrů potíže (trpíte tzv. intoleranci k některým cukrům), řekněte to svému lékaři dříve, než začnete tento lék užívat. Jedna dávka obsahuje až 5,9 mg sacharózy, což je třeba vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou (diabetes mellitus).

- Tento lék obsahuje aspartam, který je zdrojem fenylalaninu. To může být škodlivé pro lidi, kteří mají fenylketonurii.
- Tento lék je prakticky bez draslíku, protože obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, nebo pokud si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete přípravek Viracept užívat.

### 3. JAK SE PŘÍPRAVEK VIRACEPT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Viracept přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklé dávky jsou uvedeny níže. Abyste z léčby přípravkem Viracept měli co největší prospěch, postupujte pozorně podle návodu.

Viracept prášek je pro pacienty, kteří nemohou užívat tablety. Viracept tablety jsou obecně doporučeny pro dospělé a starší děti. Pokud jsou mladší děti schopné užívat tablety, mohou místo perorálního prášku užívat Viracept tablety. Pokud místo prášku chcete užívat tablety, přečtěte si příbalovou informaci pro Viracept 250 mg tablety.

#### Jak přípravek Viracept připravit

V balení jsou dvě odměrky:

- Bílá 1 gramová (1 g) odměrka
- Modrá 5 gramová (5 g) odměrka

Odměřte množství prášku odpovídající zarovnané odměrce. Můžete použít druhou odměrku, abyste odstranili přebytečné množství prášku z odměrku tak zarovnali (viz obrázek níže).



- Prášek můžete smíchat s malým množstvím vody, mléka, mléčné dětské výživy, sójové dětské výživy, sójového mléka, nápoje připraveného z dietetických přípravků nebo pudinku.
- Pokud prášek smícháte, ale neužijete ho okamžitě, můžete ho uchovávat po dobu až 6 hodin v chladničce.
- Nemíchejte prášek s pomerančovým džusem, jablečným džusem nebo jinými kyselými nápoji a jídlem. Mohlo by to způsobit hořkou chuť léku.
- Nepřidávejte tekutinu do lahvičky originálního balení prášku.

#### Užívání léku

- **Užívejte Viracept s jídlem. To pomůže Vašemu tělu mít z léku co největší prospěch.**
- Užijte pokaždé celou připravenou směs. Tak si budete jistý(á), že vždy dostanete správné množství Vašeho léku.
- Užívejte všechny dávky ve stejný čas každý den. To pomůže léku účinkovat co nejlépe.
- Nepřestávejte lék užívat bez předchozí domluvy s Vaším lékařem.



## Kolik užívat

### Dospělí a děti starší 13 let

Viracept prášek se může užívat buď dvakrát, nebo třikrát denně s jídlem. Tabulka 1 níže ukazuje obvyklé dávky.

**Tabulka 1**

| Dávky užívané dospělými a dětmi staršími 13 let |                     |                    |                                             |
|-------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------------------|
| Jak často lék užívat                            | Počet odměrek       |                    | Kolik prášku si pokaždé vezmete (v gramech) |
|                                                 | Modrá odměrka (5 g) | Bílá odměrka (1 g) |                                             |
| Dvakrát denně                                   | 5                   |                    | 25 g                                        |
| Třikrát denně                                   | 3                   |                    | 15 g                                        |

### Děti ve věku od 3 do 13 let

Pro děti ve věku od 3 do 13 let je doporučená dávka prášku Viracept odvozená od jejich tělesné hmotnosti. Lék můžete dítěti dávat dvakrát nebo třikrát denně spolu s jídlem.

Rozdílné způsoby jsou popsány v oddělených tabulkách níže.

- **Tabulka 2:** Pokud podáváte lék **2x denně**, budete podávat 50-55 mg nefinaviru pokaždé na každý kilogram tělesné hmotnosti dítěte.
- **Tabulka 3:** Pokud podáváte lék **3x denně**, budete podávat 25-35 mg nefinaviru pokaždé na každý kilogram tělesné hmotnosti dítěte.

**Tabulka 2**

| Dávky podávané dvakrát denně dětem ve věku 3 až 13 let |                     |                    |                                         |
|--------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------------------|
| Tělesná hmotnost dítěte                                | Počet odměrek       |                    | Kolik prášku pokaždé podáte (v gramech) |
|                                                        | Modrá odměrka (5 g) | Bílá odměrka (1 g) |                                         |
| 7,5 až 8,5 kg                                          | 1                   | plus 3             | 8 g                                     |
| 8,5 až 10,5 kg                                         | 2                   | -                  | 10 g                                    |
| 10,5 až 12 kg                                          | 2                   | plus 2             | 12 g                                    |
| 12 až 14 kg                                            | 2                   | plus 4             | 14 g                                    |
| 14 až 16 kg                                            | 3                   | plus 1             | 16 g                                    |
| 16 až 18 kg                                            | 3                   | plus 3             | 18 g                                    |
| 18 až 22 kg                                            | 4                   | plus 1             | 21 g                                    |
| více než 22 kg                                         | 5                   | -                  | 25 g                                    |

**Tabulka 3**

| Dávky podávané <b>tříkrát denně</b> dětem ve věku 3 až 13 let |                                                              |        |                                         |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|
| Tělesná hmotnost dítěte                                       | Počet odměrek<br>Modrá odměrka (5 g)      Bílá odměrka (1 g) |        | Kolik prášku pokaždé podáte (v gramech) |
| 7,5 až 8,5 kg                                                 | 1                                                            |        | 5 g                                     |
| 8,5 až 10,5 kg                                                | 1                                                            | plus 1 | 6 g                                     |
| 10,5 až 12 kg                                                 | 1                                                            | plus 2 | 7 g                                     |
| 12 až 14 kg                                                   | 1                                                            | plus 3 | 8 g                                     |
| 14 až 16 kg                                                   | 2                                                            |        | 10 g                                    |
| 16 až 18 kg                                                   | 2                                                            | plus 1 | 11 g                                    |
| 18 až 22 kg                                                   | 2                                                            | plus 3 | 13 g                                    |
| více než 22 kg                                                | 3                                                            |        | 15 g                                    |

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Viracept, než jste měl(a)**

Jestliže užíváte více přípravku Viracept, nežli Vám bylo předepsáno, obraťte se ihned na svého lékaře, lékárníka, lékařskou službu první pomoci nebo nemocnici. Vezměte s sebou lék s sebou. Kromě jiných příznaků mohou velmi vysoké dávky přípravku Viracept způsobit poruchu srdečního rytmu.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Viracept**

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete..

- Jestliže je již téměř čas pro další dávku, přeskočte vynechanou dávku.
- Nezdvoyjujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Viracept**

Nepřestávejte užívat tento lék, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Užívejte všechny dávky ve správný čas každý den. Tak bude lék účinkovat co nejlépe.

#### 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Viracept nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při užívání tohoto léku se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

**Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků:**

- **Alergické reakce.** Příznaky alergických reakcí jsou dechové obtíže, horečka, svědění, otok v obličeji a kožní vyrážky, které mohou někdy tvořit puchýře.
- **Zvýšené krvácení, pokud máte hemofilii.** Pokud máte hemofilii typu A nebo B, může ve vzácných případech dojít k prodloužení doby krvácení.
- **Onemocnění kostí (osteonekróza).** Tyto příznaky mohou zahrnovat ztuhlost kloubů a bolesti (zvláště kyčle, kolene a ramene) a obtížný pohyb. U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu může dojít k rozvoji onemocnění kostí nazývaného osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným krevním zásobením kosti).
- **Infekce.** U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV a anamnézou tzv. oportunních infekcí (viz výše) se mohou krátce po zahájení léčby HIV objevit známky a příznaky zánětů z dřívějších infekcí. Tyto příznaky se pokládají za projev zlepšení imunitní odpovědi, umožňující tělu umožňují bojovat s infekcí, která mohla být přítomná i bez zjevných příznaků.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

### **Další nežádoucí účinky, které byste měl(a) sdělit svému lékaři**

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

### **Velmi časté (objevující se u více než 1 osoby z 10):**

- Průjem.

### **Časté (objevují se až u 1 osoby z 10):**

- Vyrážka.
- Plynatost.
- Nevolnost.
- Nízký počet určitého typu bílých krvinek, které bojují s infekcemi (neutrofily).
- Abnormální výsledky krevních testů hodnotících funkci jater a svalů.

### **Méně časté (objevují se až u 1 osoby ze 100):**

- Zvracení.
- Pankreatitida. Příznaky zahrnují těžké bolesti břicha, které se šíří do zad.
- Kombinovaná antiretrovirová léčba může způsobovat změny proporcí lidského těla, které jsou způsobené změnou distribuce tělesného tuku. Ty mohou zahrnovat ztrátu tělesného tuku z dolních končetin, paží a obličeje a jeho zvýšení v oblasti břicha a dalších vnitřních orgánů, zvětšení prsů a tukový hrb na zadní části krku (býčí šíje). Příčiny a dlouhodobé zdravotní následky těchto změn nejsou v současné době známy.

### **Vzácné (objevují se u méně než 1 osoby z 1000):**

- Žluté zbarvení kůže a bělma očí. To může být příznak onemocnění jater, jako je hepatitida nebo žloutenka.
- Závažná forma vyrážky (erythema multiforme).
- Otok břicha.
- Vysoká hladina cukru v krvi (diabetes) nebo zhoršení diabetu.
- Vzácně byly hlášeny případy svalových bolestí, zvýšené citlivosti nebo slabosti svalů, především v kombinaci s antiretrovirovou léčbou zahrnující inhibitory proteázy a nukleosidové analogy. Ve vzácných případech byly tyto svalové potíže závažné a způsobily svalovou degeneraci (rozpad svalové tkáně - rabdomyolýzu).

### **Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny:**

- Kombinovaná antiretrovirová léčba může rovněž způsobit zvýšení hladiny kyseliny mléčné a cukru v krvi, hyperlipidémii (zvýšení tuků v krvi) a rezistenci na inzulin.
- Nízký počet červených krvinek (anémie).
- Onemocnění plic (pneumonie).
- Případy diabetes mellitus nebo zvýšení hladiny krevního cukru byly zaznamenány u pacientů, kteří užívali tento léčivý přípravek, nebo kterým byl podáván jiný inhibitor proteázy.

### **Nežádoucí účinky u dětí**

V klinických studiích užívalo přípravek Viracept kolem 400 dětí (ve věku od 0 do 13 let). Nežádoucí účinky zaznamenané u dětí jsou obdobné jako u dospělých. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u dětí byl průjem. Pouze vzácně musela být léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků přípravku Viracept.

## **5. JAK PŘÍPRAVEK VIRACEPT UCHOVÁVAT**

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Uchovávejte v původním vnitřním obalu.

- Smíchaný roztok může být uchováván v chladničce po dobu až 6 hodin.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co přípravek Viracept obsahuje

- Léčivou látkou v přípravku Viracept je nelfinavir. Jeden gram perorálního prášku obsahuje množství nelfinavir mesylátu odpovídající 50 mg nelfinaviru.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrystická celulóza, maltodextrin, hydrogenfosforečnan draselný, krospovidon, hydroxypropylmethylcelulóza, aspartam (E951), sacharoso-monopalmitát a přírodní a přírodně identické aroma.

### Jak přípravek Viracept vypadá a co obsahuje toto balení

Viracept 50 mg/g perorální prášek je bílý až téměř bílý prášek. Je dodáván v plastových lahvích opatřených plastovým dětským bezpečnostním víčkem. Jedna lahev obsahuje 144 g prášku. Součástí balení je 1gramová odměrka (bílá) a 5gramová odměrka (modrá).

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

### Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### 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 77 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 67039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546759

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 526 382 01

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Fnh/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

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena:**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### VIRACEPT 250 mg potahované tablety Nelfinavirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek Viracept a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Viracept užívat
3. Jak se přípravek Viracept užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Viracept uchovávat
6. Další informace

## 1. CO JE PŘÍPRAVEK VIRACEPT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

### Co je přípravek Viracept

Viracept obsahuje léčivou látku nazývanou nelfinavir, což je tzv. „inhibitor proteázy.“ přípravek patří do skupiny léků nazývaných „antiretrovirotika.“

### K čemu se přípravek Viracept používá

Viracept se používá s dalšími antiretrovirovy:

- Účinkuje proti viru lidské imunitní deficiencie (HIV). Tímto účinkem pomáhá snižovat počet částic HIV v krvi.
- Zvyšuje počet určitých buněk v krvi, které pomáhají bojovat proti infekci. Tyto buňky se nazývají bílé krvinky CD4. Jejich počet je významně snížený, pokud máte infekci HIV, což může vést ke zvýšenému riziku mnoha druhů infekcí.

Viracept neléčí infekci HIV. I nadále můžete onemocnět infekcí, nebo se u Vás může objevit jiné onemocnění v důsledku infekce HIV. Léčba přípravkem Viracept nezabraňuje možnosti přenosu infekce HIV na další osoby krví nebo sexuálním stykem, proto musíte i nadále při užívání přípravku Viracept dodržovat příslušná opatření, abyste se vyvaroval(a) přenosu viru na další osoby.

## 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK VIRACEPT UŽÍVAT

### Neužívejte přípravek Viracept, jestliže

- jste alergický(á) na nelfinavir nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (viz bod 6 „Další informace“)
- užíváte některé léky (viz bod 2 „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“, „Neužívejte přípravek Viracept“).

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, přípravek Viracept neužívejte.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Viracept je zapotřebí**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Viracept užívat, pokud:

- Máte onemocnění ledvin.
- Máte vysokou hladinu cukru v krvi (diabetes).
- Máte vzácné dědičné onemocnění krve nazývané „hemofilie.“
- Máte onemocnění jater způsobené hepatitidou B nebo C (žloutenkou B nebo C). Váš lékař Vám možná nechá provádět pravidelná vyšetření krve.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nebo pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Viracept užívat.

### **Pacienti s onemocněním jater**

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými léky, je zvýšené riziko závažných jaterních nežádoucích účinků, které mohou být i smrtelné, a proto je třeba provádět odběry krve za účelem kontroly jaterních funkcí. Informujte, prosím, svého lékaře, pokud trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním jater.

### **Tělesný tuk**

Kombinovaná antiretrovirová léčba může způsobovat změny tělesných proporcí způsobené změnou rozložení tělesného tuku. To může zahrnovat úbytek tukové tkáně z dolních končetin, paží a obličeje a nárůst tukové tkáně na břiše a dalších vnitřních orgánech, zvětšení prsů a tukový hrb na zadní části krku (býčí šíje). Příčina a dlouhodobé zdravotní důsledky těchto změn nejsou v současné době známy. Pokud zaznamenáte změny tělesného tuku, kontaktujte svého lékaře.

### **Známky předchozí infekce**

U některých pacientů v pokročilém stádiu HIV infekce s anamnézou tzv. oportunních infekcí (infekce, kterým se zdravý organismus dokáže bránit, ale které mohou u některých onemocnění, jako infekce HIV vzplanout, se mohou brzy po zahájení léčby HIV znovu objevit známky a příznaky zánětu v důsledku předchozích infekcí. Tyto příznaky se pokládají za projev zlepšení imunitní odpovědi, umožňující tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomná bez patrných příznaků. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, prosím, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

### **Onemocnění kostí (osteonekróza)**

U některých pacientů užívajících kombinovanou léčbu antivirotiky se může rozvinout onemocnění kostí nazývané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené nedostatečným krevním zásobením kosti). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, těžká imunosuprese, vysoký BMI (body mass index) mohou být mimo jiné jedněmi z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Příznaky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů a bolesti (zvláště kyčle, kolene a ramene) a omezený pohyb. Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, prosím, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a o rostlinných léčivých přípravcích. To je proto, že přípravek Viracept může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. Stejně tak i ostatní léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Viracept.

**Neužívejte přípravek Viracept** a řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků:

- Léky vyrobené z námelu, jako je kabergolin, ergotamin nebo lisurid (k léčbě Parkinsonovy choroby nebo migrény)
- Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (k léčbě deprese nebo zlepšení nálady)
- Rifampicin (k léčbě tuberkulózy (TBC))
- Terfenadin nebo astemizol (k léčbě alergie)
- Pimozid (užívaný k léčbě duševních zdravotních potíží)
- Amiodaron nebo chinidin (k léčbě nepravidelné srdeční činnosti)
- Fenobarbital nebo karbamazepin (k léčbě záchvatů nebo epilepsie)

- Triazolam nebo perorální midazolam (užívaný ústy) (k léčbě úzkosti a poruch spánku)
- Cisaprid (k léčbě pálení žáhy nebo potíží s trávicím systémem)
- Omeprazol (k léčbě vředu v žaludku nebo dvanáctníku)
- Alfuzosin (k léčbě benigní hyperplazie prostaty (BHP))
- Sildenafil (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH))
- Simvastatin nebo lovastatin (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte přípravek Viracept a řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Viracept užívat.

**Řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

- Jakékoli další léky k léčbě HIV infekce, jako je ritonavir, indinavir, sachinavir a delavirdin, amprenavir, efavirenz nebo nevirapin
- Perorální antikoncepce (pilulky). Viracept může zabránit účinku perorální antikoncepce, proto byste měla při užívání přípravku Viracept používat jinou antikoncepční metodu (např. kondom).
- Blokátory kalciových kanálů, jako např. bepridil (k léčbě onemocnění srdce)
- Imunosupresiva, jako je takrolimus nebo cyklosporin
- Léky ke snižování kyselosti žaludečního prostředí, jako např. lansoprazol
- Flutikazon (k léčbě senné rýmy)
- Fenytoin (k léčbě záchvatů nebo epilepsie)
- Metadon (k léčbě drogové závislosti)
- Sildenafil (k dosažení a udržení erekce)
- Tadalafil (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH), nebo k dosažení a udržení erekce)
- Vardenafil (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH), nebo k dosažení a udržení erekce)
- Ketokonazol, itraconazol nebo flukonazol (k léčbě mykotických – plísňových infekcí)
- Rifabutin, erytromycin nebo klaritromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- Midazol podávaný v injekci nebo diazepam (k léčbě úzkosti nebo poruch spánku)
- Fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptylin nebo trazodon (k léčbě deprese)
- Atorvastatin nebo jiné statiny (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
- Salmeterol (k léčbě astmatu nebo chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN))
- Warfarin (ke snížení rizika tvorby krevních sraženin v těle)
- Kolchicin (k léčbě dnavých záchvatů nebo středomořské horečky)
- Bosentan (k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH))

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nebo pokud si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete Viracept užívat.

### **Užívání přípravku Viracept s jídlem a pitím**

Užívejte Viracept s jídlem. To pomáhá Vašemu tělu dosáhnout plného prospěchu z léku.

### **Těhotenství, antikoncepce a kojení**

- Před užívání přípravku Viracept řekněte svému lékaři, pokud jste těhotná, nebo těhotenství plánujete.
- Nekojte při užívání přípravku Viracept, protože virus HIV může přecházet na Vaše dítě.
- Viracept může způsobit, že perorální antikoncepce (pilulky) nebude účinná, proto byste měla v průběhu užívání přípravku Viracept používat jinou metodu antikoncepce (jako např. kondom).
- Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že by Viracept ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.



### 3. JAK SE PŘÍPRAVEK VIRACEPT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Viracept přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklé dávky jsou uvedeny níže. Abyste z léčby přípravkem Viracept měli co největší prospěch, postupujte pozorně podle návodu.

Viracept tablety mají být přijímány ústy. Tablety se mají polykat celé a mají být užívány s jídlem. Dospělí a děti, které nemohou užívat tablety, mohou tablety přípravku Viracept rozpustit ve vodě a užít následujícím způsobem:

- Vložte tablety do půl sklenice vody a promíchejte lžičkou.
- Ihned po rozpuštění tablety, promíchejte a vypijte zakalenou tekutinu modravé barvy.
- Abyste užili celou dávku, vypláchněte sklenici půl sklenicí vody a vypijte.

S přípravkem VIRACEPT se nedoporučuje podávat kyselé potraviny nebo džusy (např. pomerančový džus, jablečný džus nebo jablečná šťáva), protože dohromady mohou mít hořkou chuť.

Namísto tablet je možné užívat Viracept 50 mg/g perorální prášek. Pokud chcete místo tablet užívat prášek, přečtěte si příbalovou informaci pro Viracept 50 mg/g perorální prášek.

#### Užívání léku

- **Užívejte Viracept s jídlem. To pomůže Vašemu tělu mít z léku co největší prospěch.**
- Užívejte všechny dávky ve stejný čas každý den. To pomůže léku účinkovat co nejlépe.
- Nepřestávejte lék užívat bez předchozí domluvy s Vaším lékařem.

#### Kolik užívat

##### Dospělí a děti starší 13 let

Viracept tablety se mohou užívat buď dvakrát, nebo třikrát denně s jídlem. Tabulka 1 níže ukazuje obvyklé dávky.

**Tabulka 1**

| Dávky užívané dospělými a dětmi staršími 13 let |              |                                                 |
|-------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|
| Jak často lék užívat                            | Počet tablet | Kolik tablet si pokaždé vezmete (v miligramech) |
| Dvakrát denně                                   | 5            | 1250 mg                                         |
| Třikrát denně                                   | 3            | 750 mg                                          |

##### Děti ve věku od 3 do 13 let

Pro děti ve věku od 3 do 13 let je doporučená dávka přípravku Viracept tablety odvozená od jejich tělesné hmotnosti. Pozorně sledujte zvyšování tělesné hmotnosti Vašeho dítěte, aby bylo zajištěno, že je užita příslušná celková denní dávka přípravku.

- Pokud Vaše dítě váží 18 kg nebo více, může užívat tablety dvakrát nebo třikrát denně.
- Pokud Vaše dítě váží 18 kg nebo méně, musí užívat tablety třikrát denně.

Rozdílné způsoby jsou popsány v oddělených tabulkách níže.

- **Tabulka 2:** Pokud podáváte lék **2x denně** (dětmi, které váží 18 kg nebo více), budete podávat 50-55 mg nefinaviru pokaždé na každý kilogram tělesné hmotnosti dítěte.

- **Tabulka 3:** Pokud podáváte lék **3x denně**, budete podávat 25-35 mg nelfinaviru pokaždé na každý kilogram tělesné hmotnosti dítěte, **s výjimkou dětí, které váží od 10,5 do 12 kg, od 12 do 14 kg a od 18 do 22 kg**. Tyto děti budou dostávat různý počet tablet s každým jídlem. Tabulka také uvádí celkový doporučený počet tablet přípravku Viracept podávaných dětem každý den na základě jejich hmotnosti.

**Tabulka 2**

| Dávky podávané <b>dvakrát denně</b> dětem ve věku 3 až 13 let s tělesnou hmotností více než 18 kg |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tělesná hmotnost dítěte                                                                           | Počet tablet |
| 18 až 22 kg                                                                                       | 4            |
| nad 22 kg                                                                                         | 5            |

**Tabulka 3**

| Dávky podávané <b>tříkrát denně</b> dětem ve věku od 3 do 13 let s tělesnou hmotností více než 7,5 kg |                                         |                       |                       |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Tělesná hmotnost pacienta v kg                                                                        | Doporučený počet tablet s každým jídlem |                       |                       | Celkový počet tablet za den |
|                                                                                                       | Počet tablet se snídaní                 | Počet tablet s obědem | Počet tablet s večeří |                             |
| 7,5 až 8,5 kg                                                                                         | 1                                       | 1                     | 1                     | 3                           |
| 8,5 až 10,5 kg                                                                                        | 1                                       | 1                     | 1                     | 3                           |
| <b>10,5 až 12 kg*</b>                                                                                 | <b>2</b>                                | <b>1</b>              | <b>1</b>              | <b>4</b>                    |
| <b>12 až 14 kg*</b>                                                                                   | <b>2</b>                                | <b>1</b>              | <b>2</b>              | <b>5</b>                    |
| 14 až 16 kg                                                                                           | 2                                       | 2                     | 2                     | 6                           |
| 16 až 18 kg                                                                                           | 2                                       | 2                     | 2                     | 6                           |
| <b>18 až 22 kg*</b>                                                                                   | <b>3</b>                                | <b>2</b>              | <b>2</b>              | <b>7</b>                    |
| více než 22 kg                                                                                        | 3                                       | 2                     | 3                     | 9                           |

\* Děti s těmito hmotnostmi dostanou odlišný počet tablet v průběhu dne. Váš lékař má sledovat počet HIV částic a počet CD4 bílých krvinek v krvi vašeho dítěte, aby zajistil správný účinek léku.

Správný počet tablet v každé dávce je velmi důležitý. Zajistěte, aby Vaše dítě užilo doporučený počet tablet s jídlem v každé dávce, přesně podle hmotnosti dítěte.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Viracept, než jste měl(a)**

Jestliže užíváte více přípravku Viracept, nežli Vám bylo předepsáno, obraťte se ihned na svého lékaře, lékárníka, lékařskou službu první pomoci nebo nemocnici. Vezměte balení léku s sebou. Kromě jiných příznaků mohou velmi vysoké dávky přípravku Viracept způsobit poruchy srdečního rytmu.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Viracept**

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete..

- Jestliže je již téměř čas pro další dávku, přeskočte vynechanou dávku.
- Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Viracept**

Nepřestávejte užívat tento lék aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Užívejte všechny dávky ve správný čas každý den. Tak bude lék účinkovat co nejlépe.

#### 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Viracept nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při užívání tohoto léku se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

**Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků:**

- **Alergické reakce.** Příznaky alergických reakcí jsou dechové obtíže, horečka, svědění, otok v obličeji a kožní vyrážky, které mohou někdy tvořit puchýře.
- **Zvýšené krvácení, pokud máte hemofilii.** Pokud máte hemofilii typu A nebo B, může ve vzácných případech dojít k prodloužení doby krvácení.
- **Onemocnění kostí (osteonekróza).** Tyto příznaky mohou zahrnovat ztuhlost kloubů a bolesti (zvláště kyčle, kolene a ramene) a obtížný pohyb. U některých pacientů užívajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu může dojít k rozvoji onemocnění kostí nazývaného osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným krevním zásobením kostí).
- **Infekce.** U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV a anamnézou tzv. oportunních infekcí (viz výše) se mohou krátce po zahájení léčby HIV objevit známky a příznaky zánětů z dřívějších infekcí. Tyto příznaky se pokládají za projevy zlepšení imunity a odpovědi, umožňující tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomná i bez zjevných příznaků.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

**Další nežádoucí účinky, které byste měl(a) sdělit svému lékaři:**

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**Velmi časté (objevují se u více než 1 osoby z 10):**

- Průjem.

**Časté (objevují se až u 1 osoby z 10):**

- Vyrážka.
- Plynatost.
- Nevolnost.
- Nízký počet určitého typu bílých krvinek, které bojují s infekcemi (neutrofily).
- Abnormální výsledky krevních testů hodnotících funkci jater a svalů.

**Méně časté (objevují se až u 1 osoby ze 100):**

- Zvracení.
- Pankreatitida. Příznaky zahrnují těžké bolesti břicha, které se šíří do zad.
- Kombinovaná antiretrovirová léčba může způsobovat změny proporcí lidského těla, které jsou způsobeny změnou distribuce tělesného tuku. Ty mohou zahrnovat ztrátu tělesného tuku z dolních končetin, paží a obličeje a jeho zvýšení v oblasti břicha a dalších vnitřních orgánů, zvětšení prsů a tukový hrb na zadní části krku (býčí šíje). Příčiny a dlouhodobé zdravotní následky těchto změn nejsou v současné době známy.

**Vzácné (objevují se u méně než 1 osoby z 1000):**

- Žluté zbarvení kůže a bělma očí. To může být příznak onemocnění jater, jako je hepatitida nebo žloutenka.
- Závažná forma vyrážky (erythema multiforme).
- Otok břicha.
- Vysoká hladina cukru v krvi (diabetes), nebo zhoršení diabetu.
- Vzácně byly hlášeny případy svalových bolestí, zvýšené citlivosti nebo slabosti svalů, především v kombinaci s antiretrovirovou léčbou zahrnující inhibitory proteázy a nukleosidové analogy. Ve vzácných případech byly tyto svalové potíže závažné a způsobily svalovou degeneraci (rozpad svalové tkáně - rabdomyolýzu).

**Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny:**

- Kombinovaná antiretrovirová léčba může rovněž způsobit zvýšení hladiny kyseliny mléčné a cukru v krvi, hyperlipidémii (zvýšení tuků v krvi) a rezistenci na inzulin.
- Nízký počet červených krvinek (anémie).
- Onemocnění plic (pneumonie).
- Případy diabetes mellitus nebo zvýšení hladiny krevního cukru byly zaznamenány u pacientů, kteří užívali tento léčivý přípravek, nebo kterým byl podáván jiný inhibitor proteázy.

**Nežádoucí účinky u dětí**

V klinických studiích užívalo přípravek Viracept kolem 400 dětí (ve věku od 0 do 13 let). Nežádoucí účinky zaznamenané u dětí jsou obdobné jako u dospělých. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u dětí byl průjem. Pouze vzácně musela být léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků přípravku Viracept.

**5. JAK PŘÍPRAVEK VIRACEPT UCHOVÁVAT**

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Uchovávejte v původním vnitřním obalu.

**6. DALŠÍ INFORMACE****Co přípravek Viracept obsahuje**

- Léčivou látkou v přípravku Viracept je nelfinavir. Jedna tableta obsahuje 250 mg nelfinaviru.
- Pomocnými látkami jsou křemičitan vápenatý, prospovidon, magnesium-stearát, indigokarmín (E132) jako prášek, hypromelóza a triacetin.

**Jak přípravek Viracept vypadá a co obsahuje toto balení**

Viracept potahované tablety je dodáván v plastových lahvích opatřených dětským bezpečnostním víčkem. Jedna lahev obsahuje 270 nebo 300 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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) 1 466 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s

or Ico-pharma 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 - 67039831

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena:**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Přípavek již není registrován