

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VIRACEPT πόσιμη κόνις 50 mg/g.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η φιάλη περιέχει 144 g πόσιμης κόνεος. Κάθε γραμμάριο πόσιμης κόνεος περιέχει nelfinavir mesilate που αντιστοιχούν σε 50 mg nelfinavir.

Έκδοχα:

- Περιέχει παλμιτική σακχαρόζη: 10 mg ανά γραμμάριο πόσιμης κόνεος. 10,0 mg παλμιτικής σακχαρόζης, η οποία είναι εστέρας, θεωρητικά αντιστοιχεί το ανώτερο σε 5,9 mg σακχαρόζης όταν υδρολυθεί πλήρως.
- Περιέχει ασπαρτάμη (E951): 20 mg ασπαρτάμης ανά γραμμάριο πόσιμης κόνεος
- Περιέχει κάλιο: 50,0 mg μονόξινο φωσφορικό κάλιο που αντιστοιχεί σε 22,5 mg καλίου ανά γραμμάριο πόσιμης κόνεος.

Βλέπε παράγραφο 4.4

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμη κόνις.

Λευκή έως υπόλευκη άμορφη κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VIRACEPT ενδείκνυται στην αντιπροϊική θεραπεία συνδυασμού μολυσμένων με τον ανθρώπινο ιό ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) ενηλίκων ασθενών, εφήβων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω.

Στους ασθενείς που είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης (protease inhibitor, PI), η επιλογή της νελφίναβιρης θα πρέπει να βασίζεται στον έλεγχο της ατομικής αντίστασης ενάντια στον ιό και στο ιστορικό της θεραπευτικής αγωγής.

Βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με VIRACEPT πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV.

Το VIRACEPT χορηγείται από στόματος και πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς άνω των 13 ετών: το VIRACEPT δισκία 250 mg συνιστάται για ενήλικες και μεγαλύτερα παιδιά (δείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το VIRACEPT δισκία 250 mg). Η συνιστώμενη δόση του VIRACEPT πόσιμη κόνις 50 mg/g είναι **1250 mg δύο φορές την ημέρα ή 750 mg τρεις φορές την ημέρα**, για ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν δισκία. Όλοι οι ασθενείς άνω των 13 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν **είτε** 5 κοφτά μπλε δοσιμετρικά κοχλιάρια των 5 gr δύο φορές την ημέρα **ή** 3 κοφτά μπλε δοσιμετρικά κοχλιάρια των 5 gr τρεις φορές την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος δύο φορές ημερησίως έχει αξιολογηθεί έναντι του

θεραπευτικού σχήματος τρεις φορές ημερησίως κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς πρωτεάσης (PIs) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς ηλικίας 3-13 ετών: η συνιστώμενη δόση έναρξης για παιδιά είναι **50-55 mg/kg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα** ή εάν χρησιμοποιείται το **δοσολογικό σχήμα τρεις φορές την ημέρα 25-35 mg/kg σωματικού βάρους** ανά δόση. Στα παιδιά που μπορούν να πάρουν δισκία, μπορεί να τους χορηγηθεί αντί του VIRACEPT πόσιμη κόνις το VIRACEPT δισκία (δείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το VIRACEPT δισκία).

Η συνιστώμενη δόση του VIRACEPT πόσιμη κόνις για χορήγηση **δύο φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3-13 ετών χρησιμοποιώντας το συνδυασμό των λευκών δοσιμετρικών κοχλιαρίων του 1 gr και των μπλε δοσιμετρικών κοχλιαρίων των 5 gr** φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. Ο ιατρός που συνταγογραφεί το φάρμακο θα πρέπει να συμβουλεύει τον ασθενή για το πώς να χρησιμοποιεί τη λαβή του δεύτερου δοσιμετρικού κοχλιαρίου για να απομακρύνει την περίσσεια της κόνεως έτσι ώστε η επιφάνεια του φαρμάκου μέσα στο κοχλιάριο να είναι επίπεδη.

Δόση για χορήγηση δύο φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 3 έως 13 ετών				
<u>Σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg</u>	<u>Μπλε Δοσιμετρικό Κοχλιάριο</u> 5 γραμμάρια	<u>Λευκό Δοσιμετρικό Κοχλιάριο</u> 1 γραμμάριο	<u>Συνολικά γραμμάκια Κόνεως ανά δόση</u>	
7,5 έως 8,5 kg	1	συν	3	8 g
8,5 έως 10,5 kg	2	-	-	10 g
10,5 έως 12 kg	2	συν	3	12 g
12 έως 14 kg	2	συν	4	14 g
14 έως 16 kg	3	συν	1	16 g
16 έως 18 kg	3	συν	3	18 g
18 έως 22 kg	4	συν	1	21 g
πάνω από 22 kg	5	-	-	25 g

Η συνιστώμενη δόση του VIRACEPT πόσιμη κόνις για χορήγηση **τρεις φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3-13 ετών χρησιμοποιώντας το συνδυασμό των λευκών δοσιμετρικών κοχλιαρίων του 1 g και των μπλε δοσιμετρικών κοχλιαρίων των 5 g** φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα. Ο ιατρός που συνταγογραφεί το φάρμακο θα πρέπει να συμβουλεύει τον ασθενή για το πώς να χρησιμοποιεί τη λαβή του δεύτερου δοσιμετρικού κοχλιαρίου για να απομακρύνει την περίσσεια της κόνεως έτσι ώστε η επιφάνεια του φαρμάκου μέσα στο κοχλιάριο να είναι επίπεδη.

Δόση για χορήγηση τρεις φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 3 έως 13 ετών			
<u>Σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg</u>	<u>Μπλε</u>	<u>Λευκό</u>	<u>Συνολικά γραμμάρια Κόνεως ανά δόση</u>
	<u>Δοσιμετρικό Κοχλιάριο</u> 5 γραμμάρια	<u>Δοσιμετρικό Κοχλιάριο</u> 1 γραμμάριο	
7,5 έως 8,5 kg	1	4	5 g
8,5 έως 10,5 kg	1	συν 1	6 g
10,5 έως 12 kg	1	συν 2	7 g
12 έως 14 kg	1	συν 3	8 g
14 έως 16 kg	2		10 g
16 έως 18 kg	2	συν 1	11 g
18 έως 22 kg	2	συν 3	13 g
πάνω από 22 kg	3		15 g

Η πόσιμη κόνις μπορεί να αναμιχθεί με μικρή ποσότητα νερού, γάλακτος, παιδικής τροφής, σκευάσματα σόγιας, συμπληρώματα διατροφής ή πουτίγκα. Όταν αναμιχθούν, το συνολικό περιεχόμενο θα πρέπει να καταναλωθεί ώστε να ληφθεί η πλήρης δόση. Εάν το μίγμα δεν καταναλωθεί αμέσως, μπορεί να αποθηκευτεί σε ψυγείο όμως η αποθήκευση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 6 ώρες. Δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το VIRACEPT όξινες τροφές ή χυμός (π.χ. πορτοκαλάδα, χυμός μήλου ή σάλτσα μήλου), διότι ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πικρή γεύση. Το VIRACEPT δεν θα πρέπει να ανασύσταται με νερό στην αρχική του συσκευασία.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία: δεν υπάρχουν δεδομένα ειδικά για ασθενείς θετικούς σε HIV με νεφρική δυσλειτουργία και επομένως δεν μπορεί να προταθεί συγκεκριμένη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4). Η νελφίναβιρ μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και επομένως, δεν μπορεί να προταθεί συγκεκριμένη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2). Το VIRACEPT πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα και τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, αμιοδαρόνη, κινιδίνη, πιμοζίδη, τριαζολόλη, χορηγούμενη από στόματος μιδαζολάμη [για προσοχή στη χορήγηση με παρεντερικά χορηγηθείσα μιδαζολάμη, βλ. παράγραφο 4.5), παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη, alfuzosin και σιλδεναφίλη όταν χορηγείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (για τη χορήγηση σιλδεναφίλης και άλλων αναστολέων PDE-5 σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.5).

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη και καρβαμαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται εξαιτίας της μείωσης έκθεσης στη νελφίναβιρ. Οι ιατροί δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A σε συνδυασμό με Viracept και θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών λύσεων όταν κάποιος ασθενής λαμβάνει VIRACEPT (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χορήγησης νελφίναβιρης λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα καθώς και της μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της νελφίναβιρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Το VIRACEPT δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με ομεπραζόλη εξαιτίας μείωσης της έκθεσης στη νελφιναβίρη και στον ενεργό μεταβολίτη της M8 (τέτρα-βούτυλ-υδρόξυ νελφιναβίρη). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ιολογικής ανταπόκρισης και της πιθανής αντοχής στο VIRACEPT (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ότι το VIRACEPT δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη, ότι μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με τη νόσο HIV και ότι δεν έχει καταδειχθεί ότι το VIRACEPT μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της νόσου HIV μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος: Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Ηπατική Νόσος: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νελφιναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας. Δεν έχει μελετηθεί η χρήση της νελφιναβίρης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω έλλειψης τέτοιων μελετών, θα πρέπει να εξιστάται προσοχή, αφού μπορεί να εκδηλωθούν αυξήσεις στα επίπεδα της νελφιναβίρης και/ή αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα.

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν κολχικίνη μαζί με το VIRACEPT.

Οστεονέκρωση: Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Νεφρική Δυσλειτουργία: Εφόσον η νελφιναβίρη έχει υψηλή πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν είναι πιθανή η σημαντική απομάκρυνση της από αιμοκάθαρση ή περιτοναιοδιύλιση. Επομένως, δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις ή προσαρμογές δόσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν κολχικίνη μαζί με το VIRACEPT.

Σακχαρώδης διαβήτης και υπεργλυκαιμία: Πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν PIs. Σε μερικούς από αυτούς η υπεργλυκαιμία ήταν σοβαρή και σε μερικές περιπτώσεις συσχετίστηκε επίσης με κετοξέωση. Πολλοί ασθενείς εμφάνισαν συγγέουσες κλινικές καταστάσεις, μερικές εκ των οποίων χρειάστηκαν θεραπεία με αγωγές που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη διαβήτη ή υπεργλυκαιμίας.

Ασθενείς με αιμοφιλία: Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των αιματωμάτων δέρματος και αιμαρθρώσεων, σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που λαμβάνουν θεραπεία με PIs. Σε μερικούς ασθενείς δόθηκε επιπροσθέτως παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η αγωγή με PIs συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Λιποδυστροφία: Η θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών έχει συσχετισθεί με ανακατανομή του σωματικού λίπους (επίκτητη λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Οι μακροχρόνιες συνέπειες των συμβαμάτων αυτών είναι προς το παρόν άγνωστες. Οι γνώσεις σχετικά με το μηχανισμό δεν είναι πλήρεις. Εικάζεται η ύπαρξη συσχετισμού μεταξύ σπλαγγχνικής λιπώματωσης και PIs και λιποατροφίας και νουκλεοσιδικών αναλόγων που αναστέλλουν την ανάστροφη μεταγραφάση (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs). Υψηλότερος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετιστεί με μεμονωμένους παράγοντες όπως μεγαλύτερη ηλικία και με παράγοντες σχετιζόμενους με τα φάρμακα όπως μεγαλύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής αγωγής και σχετιζόμενες μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση σωματικών σημείων για ανακατανομή του σωματικού λίπους. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μέτρησης των λιπιδίων ορού και της γλυκόζης αίματος υπό συνθήκες νηστείας. Οι διαταραχές των τιμών των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναστολείς PDE5: ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να εφιστάται όταν συνταγογραφείται το sildenafil, tadalafil ή vardenafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν VIRACEPT. Η συγχορήγηση του VIRACEPT με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τους και ενδέχεται να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση, συγκοπή, μεταβολές στην όραση και παρατεταμένη διέγερση (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χορήγηση σιλδεναφίλης με VIRACEPT αντενδείκνυται όταν αυτή συνταγογραφείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (στατίνες): οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να αλληλεπιδράσουν με αναστολείς πρωτεάσης και να αυξήσουν τον κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αντενδείκνυται. Άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να αλληλεπιδράσουν με αναστολείς πρωτεάσης και θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Έκδοχα Η πόσιμη κόνις VIRACEPT περιέχει ασπαρτάμη (E951) ως γλυκαντικό παράγοντα. Η ασπαρτάμη αποτελεί πηγή φαινυλαλανίνης και για το λόγο αυτό μπορεί να μην είναι κατάλληλη για άτομα με φαινυλκετονουρία.

Η πόσιμη κόνις VIRACEPT περιέχει κάλιο.

Η πόσιμη κόνις VIRACEPT περιέχει σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράσης-ισομαλτάσης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Βλέπε παράγραφο 2 και 6.1 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα.

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση σαλμετερόλης με VIRACEPT. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νελφιναβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων CYP3A και CYP2C19 του κυτοχρώματος P450 (βλ. παράγραφο 5.2). Σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα, η νελφιναβίρη δεν είναι πιθανό να αναστέλλει άλλες ισομορφές του κυτοχρώματος P450 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Συνιστάται προσοχή όταν το VIRACEPT χορηγείται ταυτόχρονα με παράγοντες που αποτελούν επαγωγείς ή αναστολείς και/ή υποστρώματα του CYP3A4. Τέτοιοι συνδυασμοί μπορεί να απαιτήσουν προσαρμογή δόσης (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.8).

Υποστρώματα για το CYP3A4: Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τους ακόλουθους παράγοντες αντενδύκνεται, οι οποίοι είναι υποστρώματα για το CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα: τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη, παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας, πιμοζίδη, από στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη, alfuzosin και σιλδεναφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.3).

Σύγχρονη χορήγηση PI με σιλδεναφίλη αναμένεται ότι θα αυξήσει σημαντικά τη συσσώρευση της σιλδεναφίλης και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη σιλδεναφίλη, συμπεριλαμβανομένων υπότασης, οπτικών μεταβολών και πριαπισμού.

Για άλλα υποστρώματα του CYP3A4 πιθανόν να απαιτείται μείωση δόσης ή να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής (Πίνακας 1).

Η συγχορήγηση της νελφιναβίρης με την προπιονική φλουτικαζόνη και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης. Να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπείες, οι οποίες δεν είναι υποστρώματα του CYP3A4, όπως η beclomethasone. Η ταυτόχρονη χορήγηση του trozadone και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος του trozadone και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης του trozadone.

Η συγχορήγηση της νελφιναβίρης με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της σιμβαστατίνης και της λοβαστατίνης στο πλάσμα και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να αλληλεπιδράσουν με αναστολείς πρωτεάσης και θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση σαλμετερόλης με VIRACEPT. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.

Η συγχορήγηση βαρφαρίνης και VIRACEPT μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης. Συνιστάται ότι η διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VIRACEPT, ειδικά με την έναρξη της θεραπείας.

Επαγωγείς μεταβολικών ενζύμων: Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. φαινοβαρβιτάλη και καρβαμαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης στο πλάσμα. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών θεραπειών όταν κάποιος ασθενής λαμβάνει VIRACEPT (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A. Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος και επομένως η νελφιναβίρη δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη. Εάν η νελφιναβίρη συγχωρηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, η χορήγηση θα πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή παρόμοιου τύπου, το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης, ιδιαίτερα αν χορηγούνται περισσότερες από μία δόσεις μιδαζολάμης (Πίνακας 1).

Αναστολείς μεταβολικών ενζύμων: Η συγχορήγηση νελφιναβίρης με αναστολείς του CYP2C19 (π.χ. φλουκοναζόλη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, λανσοπραζόλη, ιμιπραμίνη, αμιτριπυλίνη και διαζεπάμη) μπορεί να αναμένεται να μειώσει τη μετατροπή της νελφιναβίρης στον κύριο ενεργό της μεταβολίτη

M8 (*tert*-βουτυλ υδροξυ νελφίναβιρη) με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων νελφίναβιρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Τα περιορισμένα στοιχεία από κλινικές δοκιμές με ασθενείς που λάμβαναν ένα ή περισσότερα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μαζί με νελφίναβιρη κατέδειξαν ότι δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα. Παρόλα αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία τέτοια επίδραση.

Οι αλληλεπιδράσεις της νελφίναβιρης με επιλεγμένες ουσίες που περιγράφουν την επίπτωση της νελφίναβιρης στη φαρμακοκινητική της συγχωρηγούμενης ουσίας και την επίπτωση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της νελφίναβιρης παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφίναβιρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχωρήγηση
Νουκλεοσιδικά Ανάλογα που Αναστέλλουν την Ανάστροφη Μεταγραφάση (NRTIs)		
		Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της νελφίναβιρης και νουκλεοσιδικών αναλόγων. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ένδειξη ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας της ζιδοβουδίνης στο ΚΝΣ που θα μπορούσε να συσχετιστεί με τη μέτρια μείωση των επιπέδων της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νελφίναβιρη. Επειδή η διδανασίνη συνιστάται να χορηγείται με άδειο στομάχι, το VIRACEPT θα πρέπει να χορηγείται (με τροφή) μία ώρα αργότερα ή τουλάχιστον 2 ώρες πριν τη χορήγηση της διδανασίνης.
Αναστολείς Πρωτεάσης		
Ριτοναβίρη 500 mg εφάπαξ δόση (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως X 6 μέρες)	AUC Ριτοναβίρης ↔ Cmax Ριτοναβίρης ↔ Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Ριτοναβίρη 500 mg δύο φορές ημερησίως, 3 δόσεις (Νελφίναβιρη 750 mg εφάπαξ δόση)	Οι συγκεντρώσεις της ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 152 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Ριτοναβίρη 100 mg ή 200 mg δύο φορές ημερησίως (Νελφίναβιρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως πρωινή χορήγηση)	Οι συγκεντρώσεις της ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 20% AUC μεταβολίτης M8 ↑ 74%	Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ χαμηλών δόσεων ριτοναβίρης (είτε 100 είτε 200 mg δύο φορές ημερησίως) για επιδράσεις στις AUC της νελφίναβιρης και του M8. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων δεν έχει εξακριβωθεί.
Ριτοναβίρη 100 mg ή 200 mg δύο φορές ημερησίως (Νελφίναβιρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως βραδινή χορήγηση)	Οι συγκεντρώσεις της ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 39 % AUC μεταβολίτης M8 AUC ↑ 86%	
Ινδιναβίρη 800 mg εφάπαξ ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως X 7 μέρες)	Ινδιναβίρη AUC ↑ 51% Ινδιναβίρη Cmax ↔ Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν	Η ασφάλεια του συνδυασμού ινδιναβίρης και νελφίναβιρης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφίναβιρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Ινδιναβίρη 800 mg Q8H X 7 ημέρες (Νελφίναβιρη 750 mg εφάπαξ δόση)	Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 83%	
Σακουϊναβίρη 1200 mg εφάπαξ δόση (νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως X 4 ημέρες) Σακουϊναβίρη 1200 mg τρεις φορές ημερησίως (νελφίναβιρη 750 mg εφάπαξ δόση)	AUC Σακουϊναβίρης ↑ 392% Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 30%	
Amprenavir 800 mg τρεις φορές ημερησίως (νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Amprenavir ↔ Cmin Amprenavir ↑ 189 % AUC Νελφίναβιρης ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Μη-νουκλεοσιδικά Ανάλογα που Αναστέλλουν την Ανάστροφη Μεταγραφάση (NNRTIs):		
Εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Εφαβιρένζης ↔ AUC Νελφίναβιρη ↓ 20 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Δελαβιδίνη 400 mg τρεις φορές ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Δελαβιδίνης ↓ 31 % AUC Νελφίναβιρης ↑ 107 %	Η ασφάλεια του συνδυασμού δεν έχει τεκμηριωθεί, ο συνδυασμός δε συνιστάται.
Νεβιραπίνη		Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν η νεβιραπίνη χορηγείται με νελφίναβιρη.
Αντιφλεγμονώδη		
Ριφαμπουτίνη 300 mg άπαξ ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Ριφαμπουτίνης ↑ 207 % AUC Νελφίναβιρης ↓ 32 %	Μείωση δόσης της ριφαμπουτίνης σε 150 mg μια φορά ημερησίως είναι απαραίτητη όταν η νελφίναβιρη 750 mg 3 φορές ημερησίως ή 1250 mg δύο φορές ημερησίως και η ριφαμπουτίνη συγχωρηγούνται.
Ριφαμπουτίνη 150 mg άπαξ ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Ριφαμπουτίνης ↑ 83 % AUC Νελφίναβιρης ↓ 23 %	Μείωση δόσης της ριφαμπουτίνης σε 150 mg μια φορά ημερησίως είναι απαραίτητη όταν η νελφίναβιρη 750 mg 3 φορές ημερησίως ή 1250 mg δύο φορές ημερησίως και η ριφαμπουτίνη συγχωρηγούνται.
Ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως x 7 ημέρες (Νελφίναβιρη 750 mg άπαξ τις 8 ώρες x 5-6 ημέρες)	Οι συγκεντρώσεις της ριφαμπικίνης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↓ 82%	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της νελφίναβιρης με ριφαμπικίνη.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Κετοконаζόλη	Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης δε μετρήθηκαν AUC Νελφιναβίρης ↑35%	Η ταυτόχρονη χορήγηση της νελφιναβίρης και της κετοконаζόλης, ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση 35 % της AUC της νελφιναβίρης στο πλάσμα. Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης δε θεωρούνται κλινικά σημαντικές και δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν συγχορηγούνται η κετοконаζόλη και η νελφιναβίρη.
Από στόματος αντισυλληπτικά		
17α-αιθινυλοιστραδιόλης 35 μg άπαξ ημερησίως x 15 ημέρες (Νελφιναβίρη 750 mg άπαξ κάθε 8 ώρες x 7 ημέρες)	AUC Αιθινυλοιστραδιόλης ↓47% Οι συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Αντισυλληπτικά με αιθινυλοιστραδιόλη δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με νελφιναβίρη. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικά αντισυλληπτικά μέτρα.
Νοραιθινδρόνη 0,4 mg άπαξ ημερησίως x 15 ημέρες (Νελφιναβίρη 750 mg άπαξ κάθε 8 ώρες x 7 ημέρες)	AUC Νοραιθινδρόνης ↓18% Οι συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Αντισυλληπτικά με νοραιθινδρόνη δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με νελφιναβίρη. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικά αντισυλληπτικά μέτρα.
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (Στατίνες)		
		Εφόσον οι αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, δεν συνιστάται ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με τη νελφιναβίρη.
Σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως)	AUC Σιμβαστατίνης ↑ 505 % Οι συγκεντρώσεις AUC της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Ο συνδυασμός σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης και νελφιναβίρης δε συνιστάται (βλέπε αντένδειξη).
Ατορβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως)	AUC Ατορβαστατίνης ↑ 74 % Οι συγκεντρώσεις AUC της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Ο μεταβολισμός της ατορβαστατίνης εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Πρέπει να χορηγούνται οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις της ατορβαστατίνης, όταν χρησιμοποιείται με νελφιναβίρη.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Αντισπασμωδικά		
Φαινυτοΐνη 300 mg άπαξ ημερησίως x 7 ημέρες (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως x 14 ημέρες)	AUC Φαινυτοΐνης ↓29% Ελεύθερη Φαινυτοΐνη ↓28%	Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για τη νελφιναβίρη. Η νελφιναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη AUC της φαινυτοΐνης. Επομένως, οι συγκεντρώσεις της φαινυτοΐνης θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με νελφιναβίρη.
Αναστολείς Αντλίας Πρωτονίων		
Ομεπραζόλη 20 mg δύο φορές ημερησίως x 4 ημέρες χορηγούμενη 30 λεπτά πριν τη νελφιναβίρη. (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως x 4 ημέρες)	Οι συγκεντρώσεις της ομεπραζόλης δε μετρήθηκαν AUC Νελφιναβίρης ↓36% Cmax Νελφιναβίρης ↓37% Cmin Νελφιναβίρης ↓39% AUC μεταβολίτη M8 ↓92% Cmax μεταβολίτη M8 ↓ 89% Cmin μεταβολίτη M8 ↓ 75%	Η ομεπραζόλη δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με τη νελφιναβίρη. Η απορρόφηση της νελφιναβίρης πιθανόν να είναι μειωμένη σε περιπτώσεις όπου το γαστρικό pH αυξάνεται ανεξάρτητα από την αιτία. Η συγχορήγηση της νελφιναβίρης με ομεπραζόλη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ανοσολογικής ανταπόκρισης και επομένως η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται εκτός από την ομεπραζόλη ή οποία αντενδείκνυται. Συνιστάται προσοχή όταν η νελφιναβίρη συγχορηγείται με άλλους αναστολείς αντλίας πρωτονίων.
Κατασταλτικά/Αγγολυτικά		
Μιδαζολάμη	Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχορήγηση της νελφιναβίρης με βενζοδιαζεπίνες.	Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχορήγηση με τη νελφιναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκεντρώση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Με βάση δεδομένα από άλλους αναστολείς του CYP3A, οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος. Επομένως η νελφιναβίρη δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη. Εάν η νελφιναβίρη συγχορηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, η χορήγηση θα πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή παρόμοιου τύπου, το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης, ιδιαίτερα αν χορηγούνται περισσότερες από μία δόσεις μιδαζολάμης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφίναβιρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Ανταγωνιστές Υποδοχέα H1, Αγωνιστές 5-HT		
Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη.	Η νελφίναβιρη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της τερφεναδίνης στο πλάσμα. Παρόμοιες αλληλεπιδράσεις είναι πιθανές με αστεμιζόλη και σισαπρίδη.	Η νελφίναβιρη δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή καρδιακών αρρυθμιών.
Ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθελίνης		
Bosentan	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση bosentan και νελφίναβιρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του bosentan στο πλάσμα.	Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νελφίναβιρη, η ανεκτικότητα του ασθενούς με bosentan θα πρέπει να παρακολουθείται.
Αναλγητικά		
Μεθαδόνη 80 mg ± 21 mg άπαξ ημερησίως > 1 μήνα (Νελφίναβιρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως x 8 ημέρες)	AUC Μεθαδόνης ↓47%	Κανένα από τα άτομα δεν εμφάνισε συμπτώματα στέρησης σε αυτή τη μελέτη. Ωστόσο, εξαιτίας των φαρμακοκινητικών μεταβολών, θα πρέπει να αναμένεται ότι μερικοί ασθενείς που έλαβαν αυτό το φαρμακευτικό συνδυασμό μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα στέρησης και απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης προς τα επάνω. Η AUC της Μεθαδόνης μπορεί να μειωθεί όταν συγχρηγείται με νελφίναβιρη. Επομένως, προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης προς τα επάνω πιθανόν να χρειαστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με νελφίναβιρη.
Εισπνεόμενα/ενδορρινικά χορηγούμενα Στεροειδή		
Φλουτικαζόνη	↑ Φλουτικαζόνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση της προπιονικής φλουτικαζόνης και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης. Να χρησιμοποιείται με προσοχή. Να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπείες από την προπιονική φλουτικαζόνη, ιδιαίτερα για μακροχρόνια χρήση οι οποίες δεν μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η beclometasone.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Αντικαταθλιπτικά		
Trazodone	↑Trazodone	Η ταυτόχρονη χορήγηση του trozadone και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος του trozadone. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης του trozadone.
Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ)		
Tadalafil	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση tadalafil και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του στο tadalafil στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση της tadalafil για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης μαζί με VIRACEPT δεν συνιστάται.
Σιλденаφίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση σιλденаφίλης και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σιλденаφίλης στο πλάσμα.	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση σιλденаφίλης με VIRACEPT (βλέπε αντενδείξεις).
Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας (ΣΔ)		
Tadalafil	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση tadalafil και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του tadalafil στο πλάσμα.	Χορηγήστε με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στο tadalafil
Σιλденаφίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση σιλденаφίλης και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σιλденаφίλης στο πλάσμα.	Η σιλденаφίλη συνιστάται σε εφάπαξ δόση που δεν υπερβαίνει τα 25 mg δόσης σε 48 ώρες. Χορηγήστε με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στη σιλденаφίλη.
Vardenafil	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση vardenafil και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα vardenafil στο πλάσμα.	Χορηγήστε με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στην vardenafil.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Θεραπεία για την Ουρική Αρθρίτιδα		
Κολχικίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κολχικίνης στο πλάσμα.	Η μείωση της δόσης της κολχικίνης ή η διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη συνιστάται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία, εάν απαιτείται θεραπεία με νελφιναβίρη. Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν θα πρέπει να χορηγείται κολχικίνη μαζί με νελφιναβίρη (βλ. παράγραφος 4.4)
Φυτικά Προϊόντα		
<i>St. John's wort</i>	Τα επίπεδα της νελφιναβίρης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση των φυτικών σκευασμάτων <i>St. John's wort</i> (<i>Hypericum perforatum</i>). Αυτό οφείλεται σε επαγωγή από το <i>St. John's wort</i> των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο και/ή των μεταφορικών πρωτεϊνών.	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν <i>St. John's wort</i> δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με τη νελφιναβίρη. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη <i>St. John's wort</i> , να σταματήσει η λήψη του <i>St. John's wort</i> , να μετρηθούν τα επίπεδα του ιού και εάν είναι δυνατόν, τα επίπεδα της νελφιναβίρης. Τα επίπεδα της νελφιναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή λήψης του <i>St. John's wort</i> και η δόση της νελφιναβίρης μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή. Η επαγωγική δράση του <i>St. John's wort</i> μπορεί να συνεχιστεί τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας

↑ Προσδιορίζει αύξηση, ↓ προσδιορίζει μείωση, ↔ προσδιορίζει ελάχιστη μεταβολή (< 10 %).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την αγωγή σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε πειραματόζωα (επίμυς) σε δόσεις που προκαλούν συστηματική έκθεση συγκρίσιμη με εκείνη από την κλινική δόση. Η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένη. Το VIRACEPT θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Συνιστάται οι γυναίκες με HIV-λοίμωξη να μη θηλάζουν σε καμία περίπτωση τα βρέφη τους για να αποφευχθεί μετάδοση του HIV. Μελέτες σε επίμυς που θηλάζουν έδειξαν ότι η νελφιναβίρη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την έκκριση της νελφιναβίρης στο μητρικό γάλα γυναικών. Οι μητέρες θα πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το θηλασμό αν λαμβάνουν VIRACEPT.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το VIRACEPT δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του VIRACEPT δισκίου 250 mg μελετήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με περισσότερους από 1300 ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις μελέτες έλαβε είτε 750 mg τρεις φορές την ημέρα σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα ή 1250 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον πιθανή σχέση με τη νελφιναβίρη (ανεπιθύμητες αντιδράσεις) που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν: διάρροια, ναυτία και εξάνθημα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές με νελφιναβίρη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Η λίστα περιλαμβάνει επίσης αξιοσημείωτα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, οι οποίες παρατηρήθηκαν με τη νελφιναβίρη (στις 48 εβδομάδες).

Πίνακας 2: Επιπτώσεις Ανεπιθύμητων αντιδράσεων και αξιοσημείωτα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα από τις μελέτες φάσης II και φάσης III (Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$))

Οργανικό Σύστημα Συχνότητα Αντίδρασης	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις	
	Βαθμοί 3&4	Όλοι οι Βαθμοί
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές		Διάρροια Ναυτία, Μετεωρισμός,
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: εξάνθημα Συχνές		Εξάνθημα
Παρακλινικές Εξετάσεις Συχνές		Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ουδετεροπενία, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, μειωμένο φορτίο ουδετεροφίλων.

Παιδιά και νεογνά:

Ένα σύνολο περίπου 400 ασθενών έλαβαν νελφιναβίρη σε δοκιμές παιδιατρικών θεραπειών (Μελέτες 524, 556, PACTG 377/725, και PENTA-7) έως 96 εβδομάδες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων. Η διάρροια ήταν η ανεπιθύμητη ενεργεια που αναφέρθηκε συχνότερα σε παιδιά. Η ουδετεροπενία/λευκοπενία ήταν το παθολογικό εργαστηριακό εύρημα που παρατηρήθηκε συχνότερα. όμως τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα είχαν σπάνια ως αποτέλεσμα τη διακοπή της νελφιναβίρης. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών λιγότεροι από 13% των ασθενών συνολικά διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία της νελφιναβίρης

Σοβαρές και μη σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την εμπειρία που αποκτήθηκε από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία της νελφιναβίρης (όπου η νελφιναβίρη χορηγήθηκε αποκλειστικά ως αναστολέας πρωτεάσης ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, που δεν αναφέρθηκε προηγουμένως στην παράγραφο 4.8, της οποίας η αιτιολογική σχέση της οποίας δεν μπορεί να αποκλειστεί, συνοψίζονται παρακάτω. Εφόσον αυτά τα δεδομένα προέρχονται από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών, η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου βρογχόσπασμου, πυρεξίας, κνησμού, οιδήματος προσώπου και εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους ή πομφολυγώδους δερματίτιδας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές - σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Η θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών έχει συσχετισθεί σε ασθενείς με HIV με ανακατανομή του σωματικού λίπους (επίκτητη λιποδυστροφία), συμπεριλαμβανομένης της απώλειας περιφερικού και στην περιοχή του προσώπου υποδόριου λίπους, αύξηση του ενδοκοιλιακού και σπλαγχνικού λίπους, υπερτροφία μαστών και συσσώρευση λίπους στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα (λιποϋπερτροφία κύφωμα buffalo).

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης ή επιδείνωση προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): έμετος, παγκρεατίτιδα/αυξημένη αμυλάση.

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): διάταση της κοιλίας,

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): ηπατίτιδα, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, ALP, GGT) και ίκτερος, όταν η νελφινάβηρ χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CK), μυαλγία, μυοσίτιδα και ραβδομυόλυση έχουν αναφερθεί με PIs, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Αγγειακές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): αυξημένη αυτόματη αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ σπάνιες ($\leq 0,01\%$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών: Πολύμορφο ερύθημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Έχουν αναφερθεί επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος και παρατίθενται παρακάτω. Εφόσον αυτά τα δεδομένα προέρχονται από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών, η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων είναι άγνωστη: υπερτριγλυκεριδαιμία, αναιμία, αυξημένο γαλακτικό οξύ αίματος και πνευμονία.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών έχει συσχετισθεί με μεταβολικές ανωμαλίες όπως αυξημένα τριγλυκερίδια στο αίμα, αυξημένη χοληστερίνη στο αίμα, αντοχή στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και υπεργαλακταιμία (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία οξείας υπερδοσολογίας με VIRACEPT σε ανθρώπους είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με νελφινάβηρ. Αν συστηθεί, η απομάκρυνση της νελφινάβηρς που δεν έχει απορροφηθεί πρέπει να επιτευχθεί με πρόκληση εμέτου ή γαστρική πλύση. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργός ξυλάνθρακας για να διευκολυνθεί η απομάκρυνση της

νελφίναβιρης που δεν έχει απορροφηθεί. Επειδή η νελφίναβιρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, είναι απίθανη η απομάκρυνσή της σε σημαντικό βαθμό από το αίμα, μέσω αιμοκάθαρσης.

Η υπερδοσολογία με νελφίναβιρη θα μπορούσε θεωρητικά να συσχετίζεται με παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ (βλ. επίσης παράγραφο 5.3). Επιβάλλεται η παρακολούθηση των υπερδοσολογούμενων ασθενών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντικά άμεσης δράσης, κωδικός ATC: J05A E04.

Μηχανισμός δράσης: η πρωτεάση του ιού HIV είναι ένα ένζυμο απαραίτητο για την πρωτεολυτική διαίρεση των πολυπρωτεϊνικών προδρόμων μορίων των ιών στις επιμέρους πρωτεΐνες που ανευρίσκονται στη λοίμωξη HIV. Η διαίρεση αυτών των ιικών πολυπρωτεϊνών είναι θεμελιώδης για την ωρίμανση του λοιμογόνου ιού. Η νελφίναβιρη συνδέεται με αναστρέψιμο τρόπο με τη δραστική θέση της πρωτεάσης του HIV και εμποδίζει τη διαίρεση των πολυπρωτεϊνών με αποτέλεσμα να σχηματιστούν άωρα μη λοιμώδη σωματίδια ιών.

In vitro αντική δράση: η αντική δράση της νελφίναβιρης *in vitro* έχει αποδειχθεί τόσο στις οξείες όσο και στις χρόνιες HIV λοιμώξεις σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, περιφερικά λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα/μακροφάγα. Η νελφίναβιρη βρέθηκε να δρα έναντι ευρέος φάσματος εργαστηριακών στελεχών καθώς και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και του στελέχους ROD του HIV-2. Η EC₉₅ (95 % αποτελεσματική συγκέντρωση) της νελφίναβιρης κυμάνθηκε από 7 μέχρι 111 nM (μέση τιμή 58 nM). Η νελφίναβιρη έδειξε προσθετική έως συνεργική δράση κατά του HIV σε συνδυασμό με αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης ζιδοβουδίνη (ZDV), λαμιβουδίνη (3TC), διδανασίνη (ddl), ζαλσιταβίνη (ddC) και σταβουδίνη (d4T) χωρίς ενισχυμένη κυτταροτοξικότητα.

Αντοχή: η δημιουργία κλώνων, ανθεκτικών στη νελφίναβιρη μπορεί να εκδηλωθεί μέσω μεταλλάξεων ιικών πρωτεασών σε θέσεις αμινοξέων 33, 88 και 90.

In vitro: έχουν απομονωθεί *in vitro* στελέχη HIV με μειωμένη ευαισθησία προς τη νελφίναβιρη. Τα απομονωθέντα στελέχη HIV από επιλεγμένους ασθενείς που λάμβαναν νελφίναβιρη μόνη ή σε συνδυασμό με αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης εξετάστηκαν για φαινοτυπικές (n=19) και γονοτυπικές (n=195, 157 εκ των οποίων ήταν αξιολογήσιμα) μεταβολές στις κλινικές δοκιμές για διάστημα 2 έως 82 εβδομάδων. Σε > 10 % των ασθενών με αξιολογήσιμα απομονωθέντα στελέχη ανιχνεύθηκαν μία ή περισσότερες μεταλλάξεις της ιικής πρωτεάσης στις θέσεις αμινοξέων 30, 35, 36, 46, 71, 77 και 88. Εκ των 19 ασθενών για τους οποίους διενεργήθηκαν τόσο φαινοτυπικές όσο και γονοτυπικές αναλύσεις των κλινικά απομονωθέντων στελεχών, τα απομονωθέντα στελέχη από 9 ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη *in vitro* ευαισθησία (5 έως 93 φορές) προς τη νελφίναβιρη. Τα απομονωθέντα στελέχη από το σύνολο των 9 ασθενών διέθεταν μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στο γονίδιο της ιικής πρωτεάσης. Η θέση αμινοξέος 30 έδειξε να είναι το συχνότερο σημείο μετάλλαξης.

Διασταυρούμενη αντοχή in vitro: απομονωθέντα στελέχη HIV από 5 ασθενείς κατά τη διάρκεια της αγωγής με νελφίναβιρη παρουσίασαν μείωση της *in vitro* ευαισθησίας προς τη νελφίναβιρη κατά 5 έως 93 φορές, συγκριτικά με τα αντίστοιχα απομονωθέντα πριν την έναρξη της αγωγής στελέχη, χωρίς όμως να παρουσιάζουν αντίστοιχη μείωση της *in vitro* ευαισθησίας προς τις ινδιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη ή amprenavir. Αντίθετα, μετά από αγωγή με ριτοναβίρη, 6 εκ των 7 κλινικώς απομονωθέντων στελεχών με μειωμένη *in vitro* ευαισθησία προς τη ριτοναβίρη (8 έως 113 φορές) συγκριτικά με πριν την έναρξη της αγωγής, παρουσίασαν επίσης μειωμένη *in vitro* ευαισθησία προς τη νελφίναβιρη (5 έως 40 φορές). Ένα απομονωθέν στέλεχος HIV από ασθενή που λάμβανε αγωγή με σακουιναβίρη παρουσίασε μειωμένη ευαισθησία προς τη σακουιναβίρη (7 φορές) χωρίς όμως να παρουσιάζει αντίστοιχη μείωση της ευαισθησίας προς τη νελφίναβιρη. Η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ νελφίναβιρης και αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης δεν είναι πιθανή λόγω των

διαφορετικών ενζύμων στόχων. Τα κλινικά απομονωθέντα στελέχη (n=5) με μειωμένη ευαισθησία προς τη ζιδοβουδίνη, τη λαμβουδίνη ή τη νεβιραπίνη παρουσίαζαν πλήρη *in vitro* ευαισθησία στη νελφιναβίρη.

In vivo: Η συνολική συχνότητα εμφάνισης της μετάλλαξης D30N της ιικής πρωτεάσης των αξιολογήσιμων απομονωθέντων στελεχών (n=157) από ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία νελφιναβίρης ή νελφιναβίρη σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη ή σταβουδίνη ήταν 54,8 %. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης άλλων μεταλλάξεων που σχετίζονταν με την πρωτογενή αντοχή στον PI ήταν 9,6 % για την υποκατάσταση L90M, ενώ δεν παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις στα 48, 82 και 84.

Κλινικά φαρμακοδυναμικά δεδομένα: η μονοθεραπεία με νελφιναβίρη ή ο συνδυασμός με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες έχει τεκμηριωθεί ότι μειώνει το ιικό φορτίο και αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων CD4 σε HIV-1 οροθετικούς ασθενείς. Οι μειώσεις του RNA του HIV που παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία με νελφιναβίρη ήταν λιγότερο έντονες και μικρότερης διάρκειας. Οι επιδράσεις της νελφιναβίρης (μονοθεραπεία ή συνδυασμός με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) σε βιολογικούς δείκτες της δραστηριότητας της ασθένειας, αριθμό των κυττάρων CD4 και ιικό RNA, ελεγχθήκαν σε διάφορες μελέτες σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη.

Η αποτελεσματικότητα του δοσολογικού σχήματος δύο φορές την ημέρα έχει αξιολογηθεί έναντι του δοσολογικού σχήματος τρεις φορές την ημέρα με δισκία VIRACEPT 250 mg κυρίως σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν PIs. Σε μία τυχαίοποιημένη ανοικτή μελέτη συγκρίθηκε η καταστολή του HIV RNA με νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της νελφιναβίρης 750 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει PI και λάμβαναν επίσης σταβουδίνη (30-40 mg δύο φορές την ημέρα) και λαμβουδίνη (150 mg δύο φορές την ημέρα).

Αναλογία των ασθενών με HIV RNA κάτω του ορίου ποσοτικής ανίχνευσης (LOQ) (ευαίσθητοι και υπερευαίσθητοι ποσοτικοί προσδιορισμοί) στην Εβδομάδα 48				
Ποσοτικός Προσδιορισμός	Ανάλυση	Viracept δύο φορές την ημέρα (%)	Viracept τρεις φορές την ημέρα (%)	95 % Διάστημα εμπιστοσύνης
Ευαίσθητος	Παρατηρηθέντα δεδομένα	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)
Υπερευαίσθητος	Παρατηρηθέντα δεδομένα	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: Θεωρείται ως τελική μέτρηση η τελευταία διαθέσιμη (Last observation carried forward)

ITT: Πρόθεση για θεραπεία

NC=F: ασθενείς που δεν έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία = αποτυχία

Με το δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα δημιουργήθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μέγιστα επίπεδα της νελφιναβίρης στο πλάσμα, έναντι του δοσολογικού σχήματος τρεις φορές την ημέρα. Σε άλλες φαρμακοκινητικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν μικρές, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές χωρίς να δημιουργείται τάση υπεροχής του ενός σχήματος έναντι του άλλου. Παρόλο που η μελέτη 542 δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων στην αποτελεσματικότητα σε πληθυσμό που επικρατούσαν ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ασθενείς που έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία παραμένει άγνωστη.

Σε μία μελέτη με 297 HIV-1 οροθετικούς ασθενείς που έλαβαν ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη με νελφιναβίρη (2 διαφορετικές δόσεις) ή ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη μόνο, η μέση τιμή του αριθμού των CD4 κυττάρων του ιού πριν την έναρξη της αγωγής ήταν 288 κύτταρα/mm³ και η μέση τιμή του RNA του HIV στο πλάσμα πριν την έναρξη της αγωγής ήταν 5,21 log¹⁰ αντίγραφα/ml (160.394 αντίγραφα/ml). Η μέση μείωση του RNA του HIV στο πλάσμα χρησιμοποιώντας τον ποσοτικό προσδιορισμό PCR (< 400 αντίγραφα/ml) την 24η εβδομάδα ήταν 2,33 log¹⁰ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με νελφιναβίρη 750 mg τρεις φορές την ημέρα, συγκριτικά με 1,34

$\log^{10}$ σε ασθενείς που έλαβαν ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη μόνο. Την 24η εβδομάδα, το ποσοστό ασθενών των οποίων τα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα είχαν μειωθεί κάτω του ορίου ανίχνευσης της μέτρησης (<400 αντίγραφα/ml) ήταν 81 % και 8 % στις ομάδες που έλαβαν αγωγή νελφιναβίρης 750 mg τρεις φορές ημερησίως με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη, αντίστοιχα. Η μέση τιμή του αριθμού των CD4 κυττάρων την 24η εβδομάδα αυξήθηκε κατά 150 και 95 κύτταρα/ mm^3 στις ομάδες που έλαβαν αγωγή νελφιναβίρης 750 mg τρεις φορές την ημέρα με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη, αντίστοιχα. Την 48η εβδομάδα, ποσοστό περίπου 75 % των ασθενών που έλαβαν νελφιναβίρη 750 mg τρεις φορές την ημέρα με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη παρέμειναν κάτω από το επίπεδο ανίχνευσης της μέτρησης (<400 αντίγραφα/ml). Η μέση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4 ήταν 198 κύτταρα/ mm^3 στις 48 εβδομάδες σ' αυτή την ομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την ανεκτικότητα μεταξύ των ομάδων χορήγησης δύο φορές την ημέρα και τρεις φορές την ημέρα, δεδομένου ότι η ίδια αναλογία ασθενών σε κάθε σκέλος εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε έντασης, ανεξαρτήτως συσχέτισης με το υπό δοκιμή φάρμακο.

Τα επίπεδα συγκεκριμένων HIV-1 αναστολέων πρωτεάσης στο πλάσμα, οι οποίοι μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, μπορούν να αυξηθούν από τη συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης η οποία είναι ένας αναστολέας αυτού του μεταβολισμού. Παραδείγματα αγωγής για διάφορους αναστολείς πρωτεάσης οι οποίοι υπόκεινται σε αυτή την αλληλεπίδραση, απαιτούν τη συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης («ενίσχυση»), προκειμένου να αυξηθούν τα επίπεδα στο πλάσμα και να βελτιστοποιηθεί η αντιική αποτελεσματικότητα. Τα επίπεδα της νελφιναβίρης στο πλάσμα, η οποία μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C19 και μόνο μερικώς από το CYP3A4, δεν αυξάνονται σημαντικά από τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη και ως εκ τούτου η νελφιναβίρη δεν απαιτεί συγχορήγηση με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Σε δύο μελέτες συγκρίθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νελφιναβίρης (μη ενισχυμένη) με ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης, καθένας σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Η μελέτη M98-863 είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή με 653 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή αγωγή, η οποία διερευνά τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg δύο φορές ημερησίως $n=326$) συγκριτικά με νελφιναβίρη (750 mg τρεις φορές ημερησίως $n=327$), καθένα σε συνδυασμό με λαμβουδίνη (150 mg δύο φορές ημερησίως) και σταβουδίνη (40 mg δύο φορές ημερησίως). Η διάμεση τιμή HIV-1 RNA κατά την έναρξη ήταν $4,98 \log^{10}$ αντίγραφα/ml και $5,01 \log^{10}$ αντίγραφα/ml στις ομάδες υπό αγωγή με νελφιναβίρη και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν 232 κύτταρα/ mm^3 και στις δύο ομάδες. Την εβδομάδα 48, ποσοστό 63 % των ασθενών υπό νελφιναβίρη και ποσοστό 75 % των ασθενών υπό λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είχαν HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml, ενώ ποσοστό 52 % των ασθενών υπό νελφιναβίρη και 67 % των ασθενών υπό λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, απώλεια ασθενή κατά τη διάρκεια μελέτης = αποτυχία). Η μέση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την έναρξη την εβδομάδα 48 ήταν 195 κύτταρα/ mm^3 και 207 κύτταρα/ mm^3 στις ομάδες υπό νελφιναβίρη και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια 48 εβδομάδων θεραπείας, ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο μερίδιο ασθενών στο σκέλος υπό λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml συγκριτικά με το σκέλος υπό νελφιναβίρη.

Η μελέτη APV3002 είναι μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή με 649 ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV, οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή αγωγή, η οποία διερευνά τις fosamprenavir/ριτοναβίρη (1400 mg/200 mg μία φορά ημερησίως $n=322$) συγκριτικά με νελφιναβίρη (1250 mg δύο φορές ημερησίως $n=327$), καθεμία σε συνδυασμό με λαμβουδίνη (150 mg δύο φορές ημερησίως) και αβακαβίρη (300 mg δύο φορές ημερησίως). Η διάμεση τιμή HIV-1 RNA κατά την έναρξη ήταν $4,8 \log^{10}$ αντίγραφα/ml και στις δύο ομάδες υπό αγωγή. Η διάμεση τιμή του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν 177 και 166×10^6 κύτταρα/l για τις ομάδες υπό νελφιναβίρη και fosamprenavir/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Την εβδομάδα 48, καταδείχθηκε μη κατωτερότητα σε ποσοστό 68 % των ασθενών στην ομάδα υπό αγωγή με νελφιναβίρη και σε ποσοστό 69 % των ασθενών υπό αγωγή με fosamprenavir/ριτοναβίρη οι οποίοι είχαν τιμές HIV-1 RNA στο πλάσμα < 400 αντίγραφα/ml, ενώ ποσοστό 53 % των ασθενών υπό νελφιναβίρη και ποσοστό 55 % των

ασθενών υπό fosamprenavir/ριτοναβίρη είχαν τιμές HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, διαφυγή ιού/διακοπή θεραπείας = αποτυχία). Η διάμεση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την έναρξη και για 48 εβδομάδες ήταν 207 κύτταρα/mm³ και 203 κύτταρα/mm³ για τη νελφινάβιρη και για τις fosamprenavir/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Η ιολογική αποτυχία ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα υπό νελφινάβιρη (17 %) απ' ό,τι στην ομάδα υπό fosamprenavir/ριτοναβίρη (7 %). Η εμφανιζόμενη από την αγωγή αντοχή σε NRTI, ήταν σημαντικά λιγότερο συχνή με fosamprenavir/ριτοναβίρη, συγκριτικά με νελφινάβιρη (13 % έναντι 57 %, p<0,001).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νελφινάβιρης έχουν εκτιμηθεί σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με HIV λοίμωξη. Δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των υγιών εθελοντών και των ασθενών με HIV λοίμωξη.

Απορρόφηση: μετά από εφάπαξ ή επανειλημμένες από στόματος δόσεις των 500 έως 750 mg (δύο έως τρία δισκία των 250 mg) μαζί με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της νελφινάβιρης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν συνήθως εντός 2 έως 4 ωρών.

Μετά από επανειλημμένες δόσεις με 750 mg κάθε 8 ώρες επί 28 ημέρες (σταθεροποιημένη κατάσταση), οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) είχαν μέσο όρο 3-4 μg/ml και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα πριν από την επόμενη δόση (στο χαμηλότερο σημείο) ήταν 1-3 μg/ml. Μετά από εφάπαξ δόσεις, παρατηρήθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων της νελφινάβιρης στο πλάσμα μεγαλύτερη από ανάλογη της δόσης. Αυτό όμως, δεν παρατηρήθηκε μετά από επανειλημμένες δόσεις.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε HIV-θετικούς ασθενείς συγκρίθηκαν επί 28 ημέρες οι επανειλημμένες δόσεις των 1250 mg δύο φορές την ημέρα με τις επανειλημμένες δόσεις των 750 mg τρεις φορές την ημέρα. Οι ασθενείς που λάμβαναν VIRACEPT δύο φορές την ημέρα (n=10) είχαν C_{max} της νελφινάβιρης ίση με $4,0 \pm 0,8$ μg/ml, ενώ οι πρωινές και οι βραδινές συγκεντρώσεις στο χαμηλότερο σημείο ήταν $2,2 \pm 1,3$ μg/ml και $0,7 \pm 0,4$ μg/ml, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που λάμβαναν VIRACEPT τρεις φορές την ημέρα (n=11) είχαν μέγιστη συγκέντρωση νελφινάβιρης στο πλάσμα (C_{max}) ίση με $3,0 \pm 1,6$ μg/ml, ενώ οι πρωινές και οι βραδινές συγκεντρώσεις στο χαμηλότερο σημείο ήταν $1,4 \pm 0,6$ μg/ml και $1,0 \pm 0,5$ μg/ml αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ πρωινών και απογευματινών ή βραδινών συγκεντρώσεων στο χαμηλότερο σημείο για τα δοσολογικά σχήματα δύο φορές την ημέρα και τρεις φορές την ημέρα παρατηρήθηκε επίσης σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγείτο δόση σε ακριβή διαστήματα 8 ή 12 ωρών.

Η φαρμακοκινητική της νελφινάβιρης είναι παρόμοια κατά τη χορήγηση αυτής δύο φορές την ημέρα και τρεις φορές την ημέρα. Στους ασθενείς, η AUC₀₋₂₄ της νελφινάβιρης με χορήγηση 1250 mg δύο φορές την ημέρα ήταν $52,8 \pm 15,7$ μg·h/ml (n=10) και με τη χορήγηση 750 mg τρεις φορές την ημέρα ήταν $43,6 \pm 17,8$ μg·h/ml (n=11). Οι εκθέσεις του φαρμάκου στο χαμηλότερο σημείο παραμένουν τουλάχιστον είκοσι φορές μεγαλύτερες από τη μέση τιμή της IC₉₅ καθ' όλη τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος και για τα δύο σχήματα. Δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σχέση συσχέτισης των *in vitro* μετρήσεων της ισχύος του φαρμάκου και του κλινικού αποτελέσματος. Μετά από εφάπαξ δόσεις παρατηρήθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων της νελφινάβιρης στο πλάσμα μεγαλύτερη από ανάλογη της δόσης. Ωστόσο, αυτό δεν παρατηρήθηκε μετά από επανειλημμένες δόσεις.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του VIRACEPT δεν έχει προσδιοριστεί.

Επίδραση της τροφής στην από στόματος απορρόφηση:

Το φαγητό αυξάνει την έκθεση στη νελφινάβιρη και μειώνει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Σε μια μελέτη, οι υγιείς εθελοντές έλαβαν μια δόση 1250 mg δισκίων VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία) σε καταστάσεις νηστείας ή τροφής (τρία γεύματα με διαφορετικά περιεχόμενα σε θερμίδες και λίπος). Σε μια δεύτερη μελέτη, τα υγιή άτομα έλαβαν εφάπαξ δόσεις δισκίων 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία) σε καταστάσεις νηστείας ή τροφής (δύο γεύματα με διαφορετικό περιεχόμενο λίπους). Τα αποτελέσματα των δύο μελετών συνοψίζονται παρακάτω.

Αύξηση της AUC, C_{max} και T_{max} για τη Νελφιναβίρη σε κατάσταση τροφής σε σχέση με την κατάσταση νηστείας κατόπιν 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία)

Αριθμός Kcal	% Λίπους	Αριθμός Ατόμων	Αύξηση AUC	Αύξηση C _{max}	Αύξηση T _{max} (ώρες)
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

Αύξηση της AUC, C_{max} και T_{max} της Νελφιναβίρης σε κατάσταση τροφής χαμηλής σε λιπαρά (20%) έναντι υψηλής σε λιπαρά (50%) σχετικά με την κατάσταση νηστείας κατόπιν 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία)

Αριθμός Kcal	% Λίπους	Αριθμός Ατόμων	Αύξηση AUC	Αύξηση C _{max}	Αύξηση T _{max} (ώρες)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Η έκθεση στη νελφιναβίρη μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας τις θερμίδες ή το περιεχόμενο λίπους που λαμβάνεται σε γεύματα με VIRACEPT.

Κατανομή:

Η νελφιναβίρη συνδέεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες στον ορό ($\geq 98\%$). Οι εκτιμώμενοι όγκοι κατανομής τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο είναι (2-7 l/kg) υπερέβαιναν το βάρος του σωματικού ύδατος, κάτι που υποδεικνύει εκτεταμένη διείσδυση της νελφιναβίρης στους ιστούς.

Μεταβολισμός: *In vitro*, πολλαπλές ισομορφές του κυτοχρώματος P-450 συμπεριλαμβανομένων των CYP3A, CYP2C19/C9 και CYP2D6 είναι υπεύθυνες για το μεταβολισμό της νελφιναβίρης. Ένας κύριος και αρκετοί δευτερεύοντες οξειδωτικοί μεταβολίτες βρέθηκαν στο πλάσμα. Ο κύριος οξειδωτικός μεταβολίτης, M8 (*tert*-βουτυλ υδροξυ νελφιναβίρη), έχει την ίδια αντική δράση *in vitro* με τη μητρική ουσία και ο σχηματισμός του καταλύεται από το πολυμορφικό κυτόχρωμα CYP2C19. Η περαιτέρω διάσπαση του M8 εμφανίζεται να καταλύεται από το CYP3A4. Σε άτομα με φυσιολογική λειτουργία του CYP2C19, τα επίπεδα αυτού του μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περίπου 25 % της ολικής συγκέντρωσης των ενώσεων των σχετικών με τη νελφιναβίρη στο πλάσμα. Αναμένεται ότι σε ασθενείς με φτωχή μεταβολική δράση του CYP2C19 ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP2C19 (βλ. παράγραφο 4.5), τα επίπεδα της νελφιναβίρης στο πλάσμα θα ανυψώνονταν, ενώ τα επίπεδα της *tert*-βουτυλ υδροξυ νελφιναβίρης θα ήταν αμελητέα ή μη μετρήσιμα.

Αποβολή: οι εκτιμήσεις της κάθαρσης μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις (24-33 l/h) και επανειλημμένες από στόματος δόσεις (26-61 l/h), δείχνουν ότι η νελφιναβίρη είναι ένα φάρμακο με μέτρια προς υψηλή ηπατική βιοδιαθεσιμότητα. Ο τελικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα ήταν συνήθως 3,5 με 5 ώρες. Η μεγαλύτερη ποσότητα (87 %) μίας από στόματος δόσης 750 mg που περιείχε ¹⁴C-νελφιναβίρη ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η ολική ραδιενέργεια των κοπράνων αποτελείτο από νελφιναβίρη (22 %) και πολυάριθμους οξειδωτικούς μεταβολίτες (78 %). Μόνο 1-2 % της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα, το κυριότερο συστατικό της οποίας ήταν αμετάβλητη νελφιναβίρη.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς:

Παιδιά: Σε παιδιά μεταξύ 2 και 13 ετών, η κάθαρση της χορηγούμενης από το στόμα νελφιναβίρης είναι περίπου 2 με 3 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στους ενήλικες με μεγάλη διατομική διακύμανση. Η από στόματος χορήγηση του VIRACEPT πόσιμη κόνις ή δισκία σε μία δόση περίπου 25-30 mg/kg τρεις φορές την ημέρα μαζί με τροφή, επιτυγχάνει συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που επιτευχθηκαν σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγούνται 750 mg τρεις φορές την ημέρα.

Η φαρμακοκινητική της νελφιναβίρης διερευνήθηκε σε 5 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως 13 ετών που είτε έλαβαν VIRACEPT τρεις φορές ή δύο φορές ημερησίως. Τα δοσολογικά σχήματα και οι σχετιζόμενες τιμές AUC₂₄ συνοψίζονται παρακάτω.

Σύνοψη AUC₂₄ της Νελφιναβίρης σε Σταθεροποιημένη Κατάσταση σε Παιδιατρικές Μελέτες

Αριθμός Πρωτοκόλλου	Δοσολογικό Σχήμα ¹	N ²	Ηλικία	Food taken with Viracept	AUC ₂₄ (mg.hr/L) Αριθμητικός Μέσος ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 έτη	Σκόνη με γάλα, σκεύασμα, πουτίγκα, ή νερό, ως μέρος ελαφρού γεύματος ή λήψη του δισκίου με ελαφρύ γεύμα	56.1 ± 29.8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 έτη	Με τροφή	101.8 ± 56.1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 μήνες	Με γάλα	33.8 ± 8.9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 μήνες	Με γάλα	37.2 ± 19.2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 εβδομάδες	Σκόνη με νερό, σκευάσματα γάλακτος, σκευάσματα σόγιας, γάλα σόγιας, ή συμπληρώματα διατροφής	44.1 ± 27.4
			1 εβδομάδα		45.8 ± 32.1

¹ Καθορισμένη με πρωτόκολλο (πραγματικό δοσολογικό εύρος)

² N: αριθμός ατόμων με αξιολογήσιμα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα

Οι τιμές C_{trough} δεν παρουσιάζονται στον πίνακα, διότι δεν είναι διαθέσιμες σε όλες τις μελέτες

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι επίσης διαθέσιμα για 86 ασθενείς (ηλικίας 2-12 ετών) που έλαβαν VIRACEPT 25-35 mg/kg τρεις φορές ημερησίως στη Μελέτη AG1343-556. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη Μελέτη AG1343-556 ήταν πιο μεταβλητά από τα δεδομένα άλλων μελετών που διεξήχθησαν στον παιδιατρικό πληθυσμό. Το 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης για AUC₂₄ ήταν 9 έως 121 mg.hr/L.

Συνολικά, η χρήση του VIRACEPT στον παιδιατρικό πληθυσμό σχετίζεται με υψηλά μεταβλητή έκθεση στο φάρμακο. Η υψηλή μεταβλητότητα μπορεί να οφείλεται σε ασταθή λήψη τροφής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Η πολλαπλής δόσης φαρμακοκινητική της νελφιναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς θετικούς σε HIV με ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της νελφιναβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιείς εθελοντές, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 750 mg. Συγκριτικά με την ομάδα υγιών ατόμων παρατηρήθηκε αύξηση στην AUC της νελφιναβίρης κατά 49 % - 69 % στις ομάδες ασθενών με

ηπατική δυσλειτουργία (Child –Turcotte Classes A έως C). Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, δεν μπορεί να προταθεί συγκεκριμένη δοσολογία για τη νελφίναβιρη. Μια δεύτερη μελέτη αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1250 mg δύο φορές ημερησίως σε δύο εβδομάδες) σε ενήλικα οροαρνητικά άτομα με HIV με ήπια (Child-Pugh A; n=6) ηπατική δυσλειτουργία. Συγκριτικά με τα άτομα στο σκέλος ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC και η C_{max} της νελφίναβιρης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές σε άτομα με μέτρια ανεπάρκεια όμως ήταν αυξημένες κατά 62% και 22% σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια *in vitro* μελετών, οι ανθρώπινοι κλωνοποιημένοι καρδιακοί διάλυτοι καλίου (hERG) ανεστάλησαν από τις υψηλές συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης και του ενεργού της μεταβολίτη M8. Οι διάλυτοι καλίου hERG ανεστάλησαν κατά 20 %, σε συγκεντρώσεις νελφίναβιρης και M8, περίπου τέσσερις έως πέντε φορές και εβδομήντα φορές αντίστοιχα, πάνω από τα μέσα ελεύθερα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Αντίθετα, με παρόμοιες δόσεις σε σκύλους ή σε απομονωθέντα καρδιακό ιστό, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις που να υποδεικνύουν παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ. Η κλινική σημασία αυτών των *in vitro* δεδομένων δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, βάσει δεδομένων από προϊόντα για τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, ο αποκλεισμός των διαύλων καλίου hERG κατά > 20 %, μπορεί να είναι κλινικά σημαντικός. Ως εκ τούτου, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.9).

Οξεία και χρόνια τοξικότητα: πραγματοποιήθηκαν μελέτες οξείας και χρόνιας τοξικότητας με χορήγηση από το στόμα σε μύς (500 mg/kg/ημέρα), επίμυς (μέχρι και 1.000 mg/kg/ημέρα) και πιθήκους (μέχρι και 800 mg/kg/ημέρα). Στους επίμυς εμφανίστηκαν αυξήσεις στο βάρος του ήπατος και υπερτροφία των θυλακωδών κυττάρων του θυρεοειδούς. Στους πιθήκους, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους και γενική σωματική κατάρπτωση μαζί με γενική εκπόνηση γαστρεντερικής τοξικότητας.

Μεταλλαξιγόνο δράση: οι μελέτες *in vitro* και *in vivo* με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση, έδειξαν ότι η νελφίναβιρη δεν έχει μεταλλαξιγόνο δράση ή τοξικότητα στο γενετικό υλικό.

Καρκινογόνος δράση: Διενεργήθηκαν μελέτες καρκινογόνου δράσης διάρκειας δύο ετών με από στόματος nelfinavir mesilate σε μύς και επίμυς. Η χορήγηση έως και 1000 mg/kg/ημέρα σε μύς, δεν οδήγησε σε καμία ένδειξη για ογκογόνο επίδραση. Η χορήγηση 1000 mg/kg/ημέρα σε επίμυς, είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένες συχνότητες εμφάνισης αδενώματος και καρκινώματος των θυλακωδών κυττάρων του θυρεοειδούς σε σχέση με εκείνες των μαρτύρων. Οι συστηματικές εκθέσεις ήταν 3 ή 4 φορές αυτών που χορηγήθηκαν στους ανθρώπους σε θεραπευτικές δόσεις. Η χορήγηση 300 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενώματος των θυλακωδών κυττάρων του θυρεοειδούς. Η χρόνια αγωγή με νελφίναβιρη σε επίμυς αποδείχθηκε ότι προκαλεί επιδράσεις σύμφωνες με την επαγωγή του ενζύμου, η οποία προδιαθέτει για νεοπλάσματα θυρεοειδούς σε επίμυς αλλά όχι σε ανθρώπους. Η βαρύτητα της απόδειξης υποδεικνύει ότι είναι απίθανο η νελφίναβιρη να είναι καρκινογόνος στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Η πόσιμη κόνις περιέχει:

- μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
- μαλτοδεξτρίνη,
- μονόξινο φωσφορικό κάλιο,
- κροσποβιδόνη,
- υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη,
- ασπαρτάμη (E951),
- παλμιτική σακχαρόζη
- φυσικό και τεχνητό βελτιωτικό γεύσης.

6.2 Ασυμβατότητες

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με όξινες ουσίες λόγω γεύσης (βλ. παράγραφο 4.2).

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη. Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το VIRACEPT πόσιμη κόνις 50 mg/g διατίθεται σε πλαστικές φιάλες από HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) με πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με επίστροψη πολυαιθυλενίου. Κάθε φιάλη περιέχει 144 g πόσιμης κόνεως και διατίθεται με δοσιμετρικό κοχλιάριο από πολυπροπυλένιο του 1 gr (λευκό) και των 5 gr (μπλε).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Διατίθενται δύο δοσιμετρικά κοχλιάρια στο κουτί ένα λευκό δοσιμετρικό κοχλιάριο του 1 γραμμαρίου και 1 μπλε δοσιμετρικό κοχλιάριο των 5 γραμμάρων.

1. Μετρήστε ένα δοσιμετρικό κοχλιάριο κόνεως και χρησιμοποιείτε τη λαβή του δεύτερου δοσιμετρικού κοχλιαρίου για να απομακρύνει την περίσσεια της κόνεως έτσι ώστε η επιφάνεια του φαρμάκου μέσα στο κοχλιάριο να είναι επίπεδη.
2. να αναμιγνύετε την κόνι με νερό, γάλα, παιδική τροφή, σκευάσματα σόγιας, συμπληρώματα διατροφής ή πουτίγκα.
3. δεν πρέπει να αναμιγνύετε με όξινα υγρά ή χυμούς.
4. η ανάμιξη της κόνεως με τα μέσα που περιγράφονται κάτω από το 2 να χρησιμοποιείται εντός 6 ωρών.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/054/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Ιανουαρίου 1998

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 23 Ιανουαρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VIRACEPT 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει nelfinavir mesilate που αντιστοιχεί σε 250 mg nelfinavir.

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μπλε, μακρόστενα, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VIRACEPT ενδείκνυται στην αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού μολυσμένων με τον ανθρώπινο ιό ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) ενηλίκων ασθενών, εφήβων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω.

Στους ασθενείς που είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης (protease inhibitor, PI), η επιλογή της νελφίναβιρης θα πρέπει να βασίζεται στον έλεγχο της ατομικής αντίστασης ενάντια στον ιό και στο ιστορικό της θεραπευτικής αγωγής.

Βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με VIRACEPT πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV.

Το VIRACEPT χορηγείται από στόματος και πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς άνω των 13 ετών: η συνιστώμενη δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων VIRACEPT 250 mg είναι **1250 mg (πέντε δισκία)** δύο φορές την ημέρα ή **750 mg (τρία δισκία)** τρεις φορές την ημέρα από στόματος.

Η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος δύο φορές ημερησίως έχει αξιολογηθεί έναντι του θεραπευτικού σχήματος τρεις φορές ημερησίως κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς πρωτεάσης (PIs) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς ηλικίας 3-13 ετών: η συνιστώμενη δόση έναρξης για παιδιά είναι **50-55 mg/kg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα** ή εάν χρησιμοποιείται το δοσολογικό σχήμα **τρεις φορές την ημέρα 25-35 mg/kg σωματικού βάρους** ανά δόση.

Η συνιστώμενη δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων VIRACEPT για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3-13 ετών είναι η εξής:

Δόση για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3-13 ετών	
<u>Βάρος Σώματος του ασθενούς</u>	<u>Αριθμός επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων VIRACEPT 250 mg ανά δόση*</u>
σε kg	
18 έως 22	4
περισσότερα από 22	5

Η συνιστώμενη δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων VIRACEPT για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3-13 ετών φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Τα παιδιά με βάρος μεταξύ 10,5 - 12 kg, 12-14 kg και 18 έως 22 kg θα λάβουν ένα διαφορετικό αριθμό δισκίων με κάθε γεύμα. Ο πίνακας παρουσιάζει ένα πρόγραμμα εξασφαλίζοντας ότι η κατάλληλη συνολική ημερήσια δόση του Viracept λαμβάνεται κάθε μέρα με βάση το βάρος του παιδιού.

Ο συνταγογράφος ιατρός θα πρέπει να συμβουλεύει τον κηδεμόνα να παρακολουθήσει προσεκτικά την αύξηση του βάρους του παιδιού για να διασφαλιστεί ότι λαμβάνεται η κατάλληλη συνολική ημερήσια δόση. Ο ιατρός θα πρέπει να συμβουλεύει επίσης τον κηδεμόνα σχετικά με τη σημασία της επιμονής στις δοσολογικές οδηγίες και ότι ο κατάλληλος αριθμός δισκίων θα πρέπει να λαμβάνεται σε κάθε δόση με ένα γεύμα.

Δόση που χορηγείται τρεις φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3 έως 13				
Σωματικό Βάρος του ασθενούς σε kg	Συνιστώμενος αριθμός δισκίων σε κάθε γεύμα			Συνολικός αριθμός δισκίων ανά ημέρα
	Αριθμός δισκίων στο πρωίνο	Αριθμός δισκίων στο γεύμα	Αριθμός δισκίων στο δείπνο	
7.5 έως 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 έως 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 έως 12 kg*	2	1	1	4
12 έως 14 kg*	2	1	2	5
14 έως 16 kg	2		2	6
16 έως 18 kg	2	2	2	6
18 έως 22 kg*	3	2	2	7
άνω των 22 kg	3	3	3	9

* Σε παιδιά σε αυτά τα κιλά θα δοθεί μονός αριθμός δισκίων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ιολογικές και ανοσολογικές ανταποκρίσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται ώστε να διασφαλιστεί ότι σε αυτά τα παιδιά θα επιτευχθεί ανταπόκριση στη θεραπεία.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, τα δισκία VIRACEPT μπορούν να διασπείρονται σε μισό φλυτζάνι νερό, παράλληλα ανακατεύοντας καλά με ένα κουτάλι. Μετά τη διασπορά, το θολό μπλε υγρό θα πρέπει να αναμιχθεί καλά και να καταναλωθεί άμεσα. Το ποτήρι θα πρέπει να ξεπλυθεί με μισό φλυτζάνι νερό και το ξέπλυμα πρέπει να καταπίνεται ώστε να διασφαλιστεί ότι καταναλώνεται ολόκληρη η δόση.

Δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το VIRACEPT όξινες τροφές ή χυμός (π.χ. πορτοκαλάδα, χυμός μήλου ή σάλτσα μήλου), διότι ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πικρή γεύση. Το VIRACEPT θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα.

Ο συνταγογράφος θα πρέπει να βεβαιωθεί ότι ο κηδεμόνας κατανοεί τη σημασία της τήρησης και παρασκευής με την κατάλληλη μέθοδο και χορήγησης των δισκίων VIRACEPT για παιδιά σε κάθε κατηγορία βάρους.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία: δεν υπάρχουν δεδομένα ειδικά για ασθενείς θετικούς σε HIV με νεφρική δυσλειτουργία και επομένως δεν μπορεί να προταθεί συγκεκριμένη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4). Η νελφίναβιρη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και επομένως, δεν μπορεί να προταθεί συγκεκριμένη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2). Το VIRACEPT πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα και τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4 [π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη, πιμοζίδη, τριαζολάμη, χορηγούμενη από στόματος μιδαζολάμη (για προσοχή στη χορήγηση με παρεντερικά χορηγηθείσα μιδαζολάμη, βλ. παράγραφο 4.5), παράγωγα ερυσιβώδους όλκρας, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη, alfuzosin και σιλδεναφίλη όταν χορηγείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (για τη χορήγηση σιλδεναφίλης και άλλων αναστολέων PDE-5 σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.5)].

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη και καρβαμαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση με ριφαμπικίνη αντενδίδνεται εξαιτίας της μείωσης έκθεσης στη νελφίναβιρη. Οι ιατροί δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A σε συνδυασμό με Viracept και θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών λύσεων όταν κάποιος ασθενής λαμβάνει VIRACEPT (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια χορήγησης νελφίναβιρης λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα καθώς και της μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της νελφίναβιρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Το VIRACEPT δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με ομεπραζόλη εξαιτίας μείωσης της έκθεσης στη νελφίναβιρη και στον ενεργό μεταβολίτη της M8(τέτρα-βούτυλ-υδρόξυ νελφίναβιρη).. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ιολογικής ανταπόκρισης και της πιθανής αντοχής στο VIRACEPT (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ότι το VIRACEPT δεν θεραπεύει την HIV λοίμωξη, ότι μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες σχετιζόμενες με τη νόσο HIV και ότι δεν έχει καταδειχθεί ότι το VIRACEPT μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της νόσου HIV μέσω σεξουαλικής επαφής ή μόλυνσης του αίματος.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος: Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Ηπατική Νόσος: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νελφίναβιρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και

δυναμικώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας. Δεν έχει μελετηθεί η χρήση της νελφίναβιρης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω έλλειψης τέτοιων μελετών, θα πρέπει να εφιστάται προσοχή, αφού μπορεί να εκδηλωθούν αυξήσεις στα επίπεδα της νελφίναβιρης και/ή αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα.

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν κολχικίνη μαζί με το VIRACEPT.

Οστεονέκρωση: Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Νεφρική Δυσλειτουργία: Εφόσον η νελφίναβιρη έχει υψηλή πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν είναι πιθανή η σημαντική απομάκρυνση της από αιμοκάθαρση ή περιτοναιοδιύλιση. Επομένως, δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις ή προσαρμογές δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν κολχικίνη μαζί με το VIRACEPT.

Σακχαρώδης διαβήτης και υπεργλυκαιμία: Πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία ή επιδείνωση προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν PIs. Σε μερικούς από αυτούς η υπεργλυκαιμία ήταν σοβαρή και σε μερικές περιπτώσεις συσχετίστηκε επίσης με κετοξέωση. Πολλοί ασθενείς εμφάνισαν συγγένουσες κλινικές καταστάσεις, μερικές εκ των οποίων χρειάστηκαν θεραπεία με αγωγές που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη διαβήτη ή υπεργλυκαιμίας.

Ασθενείς με αιμοφιλία: Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των αιματωμάτων δέρματος και αιμαρθρώσεων, σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που λαμβάνουν θεραπεία με PIs. Σε μερικούς ασθενείς δόθηκε επιπροσθέτως παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η αγωγή με PIs συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Λιποδυστροφία: Η θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών έχει συσχετιστεί με ανακατανομή του σωματικού λίπους (επίκτητη λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Οι μακροχρόνιες συνέπειες των συμβαμάτων αυτών είναι προς το παρόν άγνωστες. Οι γνώσεις σχετικά με το μηχανισμό δεν είναι πλήρεις. Εικάζεται η ύπαρξη συσχετισμού μεταξύ σπλαγχνικής λιπώματωσης και PIs και λιποατροφίας και νουκλεοσιδικών αναλόγων που αναστέλλουν την ανάστροφη μεταγραφάση (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs). Υψηλότερος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετιστεί με μεμονωμένους παράγοντες όπως μεγαλύτερη ηλικία και με παράγοντες σχετιζόμενους με τα φάρμακα όπως μεγαλύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής αγωγής και σχετιζόμενες μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση σωματικών σημείων για ανακατανομή του σωματικού λίπους. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μέτρησης των λιπιδίων ορού και της γλυκόζης αίματος υπό συνθήκες νηστείας. Οι διαταραχές των τιμών των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναστολείς PDE5: Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να εφιστάται όταν συνταγογραφείται το sildenafil, tadalafil ή vardenafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν VIRACEPT. Η συγχορήγηση του VIRACEPT με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να

αυξήσει τις συγκεντρώσεις τους και ενδέχεται να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση, συγκοπή, μεταβολές στην όραση και παρατεταμένη διέγερση (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χορήγηση σιλденаφίλης με VIRACEPT αντενδείκνυται όταν αυτή συνταγογραφείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (στατίνες): οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να αλληλεπιδράσουν με αναστολείς πρωτεάσης και να αυξήσουν τον κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη αντενδείκνυται. Άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να αλληλεπιδράσουν με αναστολείς πρωτεάσης και θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση σαλμετερόλης με VIRACEPT. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νελφινάβηρ μεταβολίζεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων CYP3A και CYP2C19 του κυτοχρώματος P450 (βλ. παράγραφο 5.2). Σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα, η νελφινάβηρ δεν είναι πιθανό να αναστέλλει άλλες ισομορφές του κυτοχρώματος P450 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Συνιστάται προσοχή όταν το VIRACEPT χορηγείται ταυτόχρονα με παράγοντες που αποτελούν επαγωγείς ή αναστολείς και/ή υποστρώματα του CYP3A4. Τέτοιοι συνδυασμοί μπορεί να απαιτήσουν προσαρμογή δόσης (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.8).

Υποστρώματα για το CYP3A4: Αντενδείκνυται η συγχρόνηση με τους ακόλουθους παράγοντες αντενδύκνεται, οι οποίοι είναι υποστρώματα για το CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα: τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη, παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας, πιμοζίδη, από στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη, alfuzosin και σιλденаφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.3).

Σύγχρονη χορήγηση PI με σιλденаφίλη αναμένεται ότι θα αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της σιλденаφίλης και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη σιλденаφίλη, συμπεριλαμβανομένων υπότασης, οπτικών μεταβολών και πριαπισμού.

Για άλλα υποστρώματα του CYP3A4 πιθανόν να απαιτείται μείωση δόσης ή να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής (Πίνακας 1).

Η συγχρόνηση της νελφινάβηρ με την προπιονική φλουτικαζόνη και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης. Να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπείες, οι οποίες δεν είναι υποστρώματα του CYP3A4, όπως η beclomethasone.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του trozadone και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος του trozadone και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης του trozadone.

Η συγχρόνηση της νελφινάβηρ με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της σιμβαστατίνης και της λοβαστατίνης στο πλάσμα και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής μπορεί να αλληλεπιδράσουν με αναστολείς πρωτεάσης και θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση σαλμετερόλης με VIRACEPT. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.

Η συγχρόνηση βαρφαρίνης και VIRACEPT μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης. Συνιστάται ότι η διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VIRACEPT, ειδικά με την έναρξη της θεραπείας.

Επαγωγείς μεταβολικών ενζύμων: Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. φαινοβαρβιτάλη και καρβαμαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της νελφίναβρης στο πλάσμα. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών θεραπειών όταν κάποιος ασθενής λαμβάνει VIRACEPT (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A.

Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος και επομένως η νελφίναβρη δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη. Εάν η νελφίναβρη συγχωρηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, η χορήγηση θα πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή παρόμοιου τύπου, το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης, ιδιαίτερα αν χορηγούνται περισσότερες από μία δόσεις μιδαζολάμης (Πίνακας 1).

Αναστολείς μεταβολικών ενζύμων: Η συγχωρήγηση νελφίναβρης με αναστολείς του CYP2C19 (π.χ. φλουκοναζόλη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, λανσοπραζόλη, ιμιπραμίνη, αμιτριπυλίνη και διαζεπάμη) μπορεί να αναμένεται να μειώσει τη μετατροπή της νελφίναβρης στον κύριο ενεργό της μεταβολίτη M8 (*tert-βουτυλ* υδροξύ νελφίναβρη) με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων νελφίναβρης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Τα περιορισμένα στοιχεία από κλινικές δοκιμές με ασθενείς που λάμβαναν ένα ή περισσότερα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μαζί με νελφίναβρη κατέδειξαν ότι δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα. Παρόλα αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία τέτοια επίδραση.

Οι αλληλεπιδράσεις της νελφίναβρης με επιλεγμένες ουσίες που περιγράφουν την επίπτωση της νελφίναβρης στη φαρμακοκινητική της συγχωρηγούμενης ουσίας και την επίπτωση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της νελφίναβρης παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφίναβρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχωρήγηση
Νουκλεοσιδικά Ανάλογα που Αναστέλλουν την Ανάστροφη Μεταγραφάση (NRTIs)		
		Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της νελφίναβρης και νουκλεοσιδικών αναλόγων. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει ένδειξη ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας της ζιδοβουδίνης στο ΚΝΣ που θα μπορούσε να συσχετιστεί με τη μέτρια μείωση των επιπέδων της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νελφίναβρη. Επειδή η διδανοσίνη συνιστάται να χορηγείται με άδειο στομάχι, το VIRACEPT θα πρέπει να χορηγείται (με τροφή) μία ώρα αργότερα ή τουλάχιστον 2 ώρες πριν τη χορήγηση της διδανοσίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφίναβιρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Αναστολείς Πρωτεάσης		
Ριτοναβίρη 500 mg εφάπαξ δόση (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως X 6 μέρες)	AUC Ριτοναβίρης ↔ Cmax Ριτοναβίρης ↔ Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Ριτοναβίρη 500 mg δύο φορές ημερησίως, 3 δόσεις (Νελφίναβιρη 750 εφάπαξ δόση)	Οι συγκεντρώσεις της ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 152 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Ριτοναβίρη 100 mg ή 200 mg δύο φορές ημερησίως (Νελφίναβιρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως πρωινή χορήγηση)	Οι συγκεντρώσεις της ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 20% AUC μεταβολίτης M8 ↑ 74%	Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ χαμηλών δόσεων ριτοναβίρης (είτε 100 είτε 200 mg δύο φορές ημερησίως) για επιδράσεις στις AUC της νελφίναβιρης και του M8. Η κλινική σχέση αυτών των ευρημάτων δεν έχει εξακριβωθεί.
Ριτοναβίρη 100 mg ή 200 mg δύο φορές ημερησίως (Νελφίναβιρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως βραδινή χορήγηση)	Οι συγκεντρώσεις της ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 39 % AUC μεταβολίτης M8 AUC ↑ 86%	
Ινδιναβίρη 800 mg εφάπαξ ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως X 7 μέρες)	Ινδιναβίρη AUC ↑ 51% Ινδιναβίρη Cmax ↔ Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν	Η ασφάλεια του συνδυασμού ινδιναβίρης και νελφίναβιρης δεν έχει τεκμηριωθεί.
Ινδιναβίρη 800 mg Q8H X 7 ημέρες (Νελφίναβιρη 750 mg εφάπαξ δόση)	Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 83%	
Σακουϊναβίρη 1200 mg εφάπαξ δόση (νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως X 4 ημέρες) Σακουϊναβίρη 1200 mg τρεις φορές ημερησίως (νελφίναβιρη 750 mg εφάπαξ δόση)	AUC Σακουϊναβίρης ↑ 392% Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν Οι συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης δε μετρήθηκαν AUC Νελφίναβιρης ↑ 30%	
Amprenavir 800 mg τρεις φορές ημερησίως (νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Amprenavir ↔ Cmin Amprenavir ↑ 189 % AUC Νελφίναβιρης ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Μη-νουκλεοσιδικά Ανάλογα που Αναστέλλουν την Ανάστροφη Μεταγραφάση (NNRTIs):		
Εφαβιρένζη 600 mg εφάπαξ ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Εφαβιρένζης ↔ AUC Νελφίναβιρης ↓ 20 %	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για κανένα προϊόν.
Δελαβιρδίνη 400 mg τρεις φορές ημερησίως (Νελφίναβιρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Δελαβιρδίνης ↓ 31 % AUC Νελφίναβιρης ↑ 107 %	Η ασφάλεια του συνδυασμού δεν έχει τεκμηριωθεί, ο συνδυασμός δε συνιστάται.
Νεβιραπίνη		Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν η νεβιραπίνη χορηγείται με νελφίναβιρη.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Αντιφλεγμονώδη		
Ριφαμπουτίνη 300 mg άπαξ ημερησίως (Νελφιναβίρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Ριφαμπουτίνης ↑ 207 % AUC Νελφιναβίρης ↓ 32 %	Μείωση δόσης της ριφαμπουτίνης σε 150 mg μια φορά ημερησίως είναι απαραίτητη όταν η νελφιναβίρη 750 mg 3 φορές ημερησίως ή 1250 mg δύο φορές ημερησίως και η ριφαμπουτίνη συγχορηγούνται.
Ριφαμπουτίνη 150 mg άπαξ ημερησίως (Νελφιναβίρη 750 mg τρεις φορές ημερησίως)	AUC Ριφαμπουτίνης ↑ 83 % AUC Νελφιναβίρης ↓ 23 %	Μείωση δόσης της ριφαμπουτίνης σε 150 mg μια φορά ημερησίως είναι απαραίτητη όταν η νελφιναβίρη 750 mg 3 φορές ημερησίως ή 1250 mg δύο φορές ημερησίως και η ριφαμπουτίνη συγχορηγούνται.
Ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως x 7 ημέρες (Νελφιναβίρη 750 mg άπαξ τις 8 ώρες x 5-6 ημέρες)	Οι συγκεντρώσεις της ριφαμπικίνης δε μετρήθηκαν AUC Νελφιναβίρης ↓ 82%	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση της νελφιναβίρης με ριφαμπικίνη.
Κετοконаζόλη	Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης δε μετρήθηκαν AUC Νελφιναβίρης ↑ 35%	Η ταυτόχρονη χορήγηση της νελφιναβίρης και της κετοконаζόλης, ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση 35 % της AUC της νελφιναβίρης στο πλάσμα. Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης δε θεωρούνται κλινικά σημαντικές και δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν συγχορηγούνται η κετοконаζόλη και η νελφιναβίρη.
Από στόματος αντισυλληπτικά		
17α-αιθινυλοιστραδιόλης 35 μg άπαξ ημερησίως x 15 ημέρες (Νελφιναβίρη 750 mg άπαξ κάθε 8 ώρες x 7 ημέρες)	AUC Αιθινυλοιστραδιόλης ↓ 47% Οι συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Αντισυλληπτικά με αιθινυλοιστραδιόλη δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με νελφιναβίρη. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικά αντισυλληπτικά μέτρα.
Νοραιθινδρόνη 0,4 mg άπαξ ημερησίως x 15 ημέρες (Νελφιναβίρη 750 mg άπαξ κάθε 8 ώρες x 7 ημέρες)	AUC Νοραιθινδρόνης ↓ 18% Οι συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Αντισυλληπτικά με νοραιθινδρόνη δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με νελφιναβίρη. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικά αντισυλληπτικά μέτρα.
Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (Στατίνες)		
		Εφόσον οι αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, δεν συνιστάται ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με τη νελφιναβίρη.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως)	AUC Σιμβαστατίνης ↑ 505 % Οι συγκεντρώσεις AUC της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Ο συνδυασμός σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης και νελφιναβίρης δε συνιστάται (βλέπε αντένδειξη).
Ατορβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως)	AUC Ατορβαστατίνης ↑ 74 % Οι συγκεντρώσεις AUC της νελφιναβίρης δε μετρήθηκαν	Ο μεταβολισμός της ατορβαστατίνης εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Πρέπει να χορηγούνται οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις της ατορβαστατίνης, όταν χρησιμοποιείται με νελφιναβίρη.
Αντισπασμωδικά		
Φαινυτοΐνη 300 mg άπαξ ημερησίως x 7 ημέρες (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως x 14 ημέρες)	AUC Φαινυτοΐνης ↓ 29% Ελεύθερη Φαινυτοΐνη ↓ 28%	Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για τη νελφιναβίρη. Η νελφιναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη AUC της φαινυτοΐνης. Επομένως, οι συγκεντρώσεις της φαινυτοΐνης θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με νελφιναβίρη.
Αναστολείς Αντλίας Πρωτονίων		
Ομεπραζόλη 20 mg δύο φορές ημερησίως x 4 ημέρες χορηγούμενη 30 λεπτά πριν τη νελφιναβίρη. (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως x 4 ημέρες)	Οι συγκεντρώσεις της ομεπραζόλης δε μετρήθηκαν AUC Νελφιναβίρης ↓ 36% C _{max} Νελφιναβίρης ↓ 37% C _{min} Νελφιναβίρης ↓ 39% AUC μεταβολίτη M8 ↓ 92% C _{max} μεταβολίτη M8 ↓ 89% C _{min} μεταβολίτη M8 ↓ 75%	Η ομεπραζόλη δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με τη νελφιναβίρη. Η απορρόφηση της νελφιναβίρης πιθανόν να είναι μειωμένη σε περιπτώσεις όπου το γαστρικό pH αυξάνεται, ανεξάρτητα από την αιτία. Η συγχορήγηση της νελφιναβίρης με ομεπραζόλη μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης και επομένως η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται. Συνιστάται προσοχή όταν η νελφιναβίρη συγχορηγείται με άλλους αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Κατασταλτικά/Αγχολυτικά		
Μιδαζολάμη	Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχορήγηση της νελφιναβίρης με βενζοδιαζεπίνες.	Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχορήγηση με τη νελφιναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Με βάση δεδομένα από άλλους αναστολείς του CYP3A, οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος. Επομένως η νελφιναβίρη δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη. Εάν η νελφιναβίρη συγχορηγείται με παρεντερική μιδαζολάμη, η χορήγηση θα πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή παρόμοιου τύπου, το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης, ιδιαίτερα αν χορηγούνται περισσότερες από μία δόσεις μιδαζολάμης.
Ανταγωνιστές Υποδοχέα H1, Αγωνιστές 5-HT		
Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη.	Η νελφιναβίρη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της τερφεναδίνης στο πλάσμα. Παρόμοιες αλληλεπιδράσεις είναι πιθανές με αστεμιζόλη και σισαπρίδη.	Η νελφιναβίρη δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή καρδιακών αρρυθμιών.
Ανταγωνιστής υδροχλωρικών ενδοθηλίνης		
Bosentan	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση bosentan και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του bosentan στο πλάσμα.	Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νελφιναβίρη, η ανεκτικότητα του ασθενούς με bosentan θα πρέπει να παρακολουθείται

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Αναλγητικά		
Μεθαδόνη 80 mg ± 21 mg άπαξ ημερησίως > 1 μήνα (Νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές ημερησίως x 8 ημέρες)	AUC Μεθαδόνης ↓47%	Κανένα από τα άτομα δεν εμφάνισε συμπτώματα στέρησης σε αυτή τη μελέτη. Ωστόσο, εξαιτίας των φαρμακοκινητικών μεταβολών, θα πρέπει να αναμένεται ότι μερικοί ασθενείς που έλαβαν αυτό το φαρμακευτικό συνδυασμό μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα στέρησης και απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης προς τα επάνω. Η AUC της Μεθαδόνης μπορεί να μειωθεί όταν συγχρησιμοποιείται με νελφιναβίρη. Επομένως, προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης προς τα επάνω πιθανόν να χρειαστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με νελφιναβίρη.
Εισπνεόμενα/ενδορρινικώς χορηγούμενα Στεροειδή		
Φλουτικαζόνη	↑ Φλουτικαζόνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση της προπιονικής φλουτικαζόνης και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης. Να χρησιμοποιείται με προσοχή. Να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπείες από την προπιονική φλουτικαζόνη, ιδιαίτερα για μακροχρόνια χρήση οι οποίες δεν μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως η beclometasone.
Αντικαταθλιπτικά		
Trazodone	↑Trazodone	Η ταυτόχρονη χορήγηση του trazodone και του VIRACEPT μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος του trazodone. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης του trazodone.
Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ)		
Tadalafil	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση tadalafil και νελφιναβίρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του στο tadalafil στο πλάσμα.	Η συγχορήγηση της tadalafil για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης μαζί με VIRACEPT δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφίναβιρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Σιλδεναφίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση σιλδεναφίλης και νελφίναβιρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σιλδεναφίλης στο πλάσμα.	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση σιλδεναφίλης με VIRACEPT (βλέπε αντενδείξεις).
Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας (ΣΔ)		
Tadalafil	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση tadalafil και νελφίναβιρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του tadalafil στο πλάσμα.	Χορηγήστε με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στο tadalafil.
Σιλδεναφίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση σιλδεναφίλης και νελφίναβιρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σιλδεναφίλης στο πλάσμα.	Η σιλδεναφίλη συνιστάται σε εφάπαξ δόση που δεν υπερβαίνει τα 25 mg δόσης σε 48 ώρες. Χορηγήστε με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στη σιλδεναφίλη.
Vardenafil	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση vardenafil και νελφίναβιρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα vardenafil στο πλάσμα.	Χορηγήστε με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση στην vardenafil.
Θεραπεία για την Ουρική Αρθρίτιδα		
Κολχικίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση κολχικίνης και νελφίναβιρης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κολχικίνης στο πλάσμα.	Η μείωση της δόσης της κολχικίνης ή η διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη συνιστάται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία, εάν απαιτείται θεραπεία με νελφίναβιρη. Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν θα πρέπει να χορηγείται κολχικίνη μαζί με νελφίναβιρη (βλ. παράγραφο 4.4)

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτικές κατηγορίες (δόση νελφιναβίρης που χρησιμοποιείται στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου % Μεταβολή	Συστάσεις που αφορούν συγχορήγηση
Φυτικά Προϊόντα		
<i>St. John's wort</i>	Τα επίπεδα της νελφιναβίρης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση των φυτικών σκευασμάτων <i>St. John's wort</i> (<i>Hypericum perforatum</i>). Αυτό οφείλεται σε επαγωγή από το <i>St. John's wort</i> των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο και/ή των μεταφορικών πρωτεϊνών.	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν <i>St. John's wort</i> δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται με τη νελφιναβίρη. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη <i>St. John's wort</i> , να σταματήσει η λήψη του <i>St. John's wort</i> , να μετρηθούν τα επίπεδα του ιού και εάν είναι δυνατόν, τα επίπεδα της νελφιναβίρης. Τα επίπεδα της νελφιναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή λήψης του <i>St. John's wort</i> και η δόση της νελφιναβίρης μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή. Η επαγωγική δράση του <i>St. John's wort</i> μπορεί να συνεχιστεί τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας

↑ Προσδιορίζει αύξηση, ↓ προσδιορίζει μείωση, ↔ προσδιορίζει ελάχιστη μεταβολή (< 10 %).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την αγωγή σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε πειραματόζωα (επίμυς) σε δόσεις που προκαλούν συστηματική έκθεση συγκρίσιμη με εκείνη από την κλινική δόση. Η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένη. Το VIRACEPT θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Συνιστάται οι γυναίκες με HIV-λοίμωξη να μη θηλάζουν σε καμία περίπτωση τα βρέφη τους για να αποφευχθεί μετάδοση του HIV. Μελέτες σε επίμυς που θηλάζουν έδειξαν ότι η νελφιναβίρη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την έκκριση της νελφιναβίρης στο μητρικό γάλα γυναικών. Οι μητέρες θα πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το θηλασμό αν λαμβάνουν VIRACEPT.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το VIRACEPT δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του VIRACEPT δισκίου 250 mg μελετήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με περισσότερους από 1300 ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις μελέτες έλαβε είτε 750 mg τρεις φορές την ημέρα σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα ή 1250 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον πιθανή σχέση με τη νελφιναβίρη (ανεπιθύμητες αντιδράσεις) που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν: διάρροια, ναυτία και εξάνθημα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές με νελφιναβίρη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Η λίστα περιλαμβάνει επίσης αξιοσημείωτα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, οι οποίες παρατηρήθηκαν με τη νελφιναβίρη (στις 48 εβδομάδες).

Πίνακας 2: Επιπτώσεις Ανεπιθύμητων αντιδράσεων και αξιοσημείωτα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα από τις μελέτες φάσης II και φάσης III. (Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$))

Οργανικό Σύστημα Συχνότητα Αντίδρασης	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις	
	Βαθμοί 3&4	Όλοι οι Βαθμοί
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>		
Πολύ συχνές		Διάρροια
Συχνές		Ναυτία, Μετεωρισμός,
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: εξάνθημα</i>		
Συχνές		Εξάνθημα
<i>Παρακλινικές Εξετάσεις</i>		
Συχνές		Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ουδετεροπενία κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, μειωμένο φορτίο ουδετεροφίλων.

Παιδιά και νεογνά:

Ένα σύνολο περίπου 400 ασθενών έλαβαν νελφιναβίρη σε δοκιμές παιδιατρικών θεραπειών (Μελέτες 524, 556, PACTG 377/725, και PENTA-7) έως 96 εβδομάδες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων. Η διάρροια ήταν η ανεπιθύμητη ενεργεια που αναφέρθηκε συχνότερα σε παιδιά. Η ουδετεροπενία/λευκοπενία ήταν το παθολογικό εργαστηριακό εύρημα που παρατηρήθηκε συχνότερα. όμως τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα είχαν σπάνια ως αποτέλεσμα τη διακοπή της νελφιναβίρης. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών λιγότεροι από 13% των ασθενών συνολικά διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία της νελφιναβίρης

Σοβαρές και μη σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την εμπειρία που αποκτήθηκε από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία της νελφιναβίρης (όπου η νελφιναβίρη χορηγήθηκε αποκλειστικά ως αναστολέας πρωτεάσης ή σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, που δεν αναφέρθηκε προηγουμένως στην παράγραφο 4.8, της οποίας η αιτιολογική σχέση της οποίας δεν μπορεί να αποκλειστεί, συνοψίζονται παρακάτω. Εφόσον αυτά τα δεδομένα προέρχονται από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών, η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου βρογχόσπασμου, πυρεξίας, κνησμού, οιδήματος προσώπου και εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους ή πομφολυγώδους δερματίτιδας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές - σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Η θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών έχει συσχετισθεί σε ασθενείς με HIV με ανακατανομή του σωματικού λίπους (επίκτητη λιποδυστροφία), συμπεριλαμβανομένης της απώλειας περιφερικού και στην περιοχή του προσώπου υποδόριου λίπους, αύξηση του ενδοκοιλιακού και σπλαγχνικού λίπους, υπερτροφία μαστών και συσσώρευση λίπους στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα (λιπούπερτροφία, κύφωμα buffalo).

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης ή επιδείνωση προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): έμετος, παγκρεατίτιδα/αυξημένη αμυλάση.

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): διάταση της κοιλίας,

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): ηπατίτιδα, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων abnormal και ίκτερος, όταν η νελφίναβιρη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), μυαλγία, μυοσίτιδα και ραβδομυόλυση έχουν αναφερθεί με PIs, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Αγγειακές διαταραχές:

Σπάνιες ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): αυξημένη αυτόματη αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ σπάνιες ($\leq 0,01\%$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών: Πολύμορφος ερύθημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Έχουν αναφερθεί επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος και παρατίθενται παρακάτω. Εφόσον αυτά τα δεδομένα προέρχονται από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών, η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων είναι άγνωστη: υπερτριγλυκεριδαιμία, αναιμία, αυξημένο γαλακτικό οξύ αίματος και πνευμονία.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών έχει συσχετισθεί με μεταβολικές ανωμαλίες όπως αυξημένα τριγλυκερίδια στο αίμα, αυξημένη χοληστερίνη στο αίμα, αντοχή στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και υπεργαλακταιμία (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία οξείας υπερδοσολογίας με VIRACEPT σε ανθρώπους είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με νελφίναβιρη. Αν συστηθεί, η απομάκρυνση της νελφίναβιρης που δεν έχει απορροφηθεί πρέπει να επιτευχθεί με πρόκληση εμέτου ή γαστρική πλύση. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργός ξυλάνθρακας για να διευκολυνθεί η απομάκρυνση της νελφίναβιρης που δεν έχει απορροφηθεί. Επειδή η νελφίναβιρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, είναι απίθανη η απομάκρυνσή της σε σημαντικό βαθμό από το αίμα, μέσω αιμοκάθαρσης.

Η υπερδοσολογία με νελφίναβιρη θα μπορούσε θεωρητικά να συσχετίζεται με παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ (βλ. επίσης παράγραφο 5.3). Επιβάλλεται η παρακολούθηση των υπερδοσολογημένων ασθενών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντικά άμεσης δράσης,, κωδικός ATC: J05A E04.

Μηχανισμός δράσης: η πρωτεάση του ιού HIV είναι ένα ένζυμο απαραίτητο για την πρωτεολυτική διαίρεση των πολυπρωτεϊνικών προδρομών μορίων των ιών στις επιμέρους πρωτεΐνες που ανευρίσκονται στη λοίμωξη HIV. Η διαίρεση αυτών των ιικών πολυπρωτεϊνών είναι θεμελιώδης για την ωρίμανση του λοιμογόνου ιού. Η νελφίναβηρ συνδέεται με αναστρέψιμο τρόπο με τη δραστική θέση της πρωτεάσης του HIV και εμποδίζει τη διαίρεση των πολυπρωτεϊνών με αποτέλεσμα να σχηματιστούν άωρα μη λοιμώδη σωματίδια ιών.

In vitro αντική δράση: η αντική δράση της νελφίναβηρ *in vitro* έχει αποδειχθεί τόσο στις οξείες όσο και στις χρόνιες HIV λοιμώξεις σε λεμφοβλαστωειδείς κυτταρικές σειρές, περιφερικά λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα/μακροφάγα. Η νελφίναβηρ βρέθηκε να δρα έναντι ευρέος φάσματος εργαστηριακών στελεχών καθώς και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και του στελέχους ROD του HIV-2. Η EC₉₅ (95 % αποτελεσματική συγκέντρωση) της νελφίναβηρ κυμάνθηκε από 7 μέχρι 111 nM (μέση τιμή 58 nM). Η νελφίναβηρ έδειξε προσθετική έως συνεργική δράση κατά του HIV σε συνδυασμό με αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης ζιδοβουδίνη (ZDV), λαμβουδίνη (3TC), διδανοσίνη (ddl), ζαλσιταβίνη (ddC) και σταβουδίνη (d4T) χωρίς ενισχυμένη κυτταροτοξικότητα.

Αντοχή: η δημιουργία κλώνων, ανθεκτικών στη νελφίναβηρ μπορεί να εκδηλωθεί μέσω μεταλλάξεων ιικών πρωτεασών σε θέσεις αμινοξέων 33, 88 και 90.

In vitro: έχουν απομονωθεί *in vitro* στελέχη HIV με μειωμένη ευαισθησία προς τη νελφίναβηρ. Τα απομονωθέντα στελέχη HIV από επιλεγμένους ασθενείς που λάμβαναν νελφίναβηρ μόνη ή σε συνδυασμό με αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης εξετάστηκαν για φαινοτυπικές (n=19) και γονοτυπικές (n=195, 157 εκ των οποίων ήταν αξιολογήσιμα) μεταβολές στις κλινικές δοκιμές για διάστημα 2 έως 82 εβδομάδων. Σε > 10 % των ασθενών με αξιολογήσιμα απομονωθέντα στελέχη ανιχνεύθηκαν μία ή περισσότερες μεταλλάξεις της ιικής πρωτεάσης στις θέσεις αμινοξέων 30, 35, 36, 46, 71, 77 και 88. Εκ των 19 ασθενών για τους οποίους διενεργήθηκαν τόσο φαινοτυπικές όσο και γονοτυπικές αναλύσεις των κλινικά απομονωθέντων στελεχών, τα απομονωθέντα στελέχη από 9 ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη *in vitro* ευαισθησία (5 έως 93 φορές) προς τη νελφίναβηρ. Τα απομονωθέντα στελέχη από το σύνολο των 9 ασθενών διέθεταν μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στο γονίδιο της ιικής πρωτεάσης. Η θέση αμινοξέος 30 έδειξε να είναι το συχνότερο σημείο μετάλλαξης.

Διασταυρούμενη αντοχή in vitro: απομονωθέντα στελέχη HIV από 5 ασθενείς κατά τη διάρκεια της αγωγής με νελφίναβηρ παρουσίασαν μείωση της *in vitro* ευαισθησίας προς τη νελφίναβηρ κατά 5 έως 93 φορές, συγκριτικά με τα αντίστοιχα απομονωθέντα πριν την έναρξη της αγωγής στελέχη, χωρίς όμως να παρουσιάζουν αντίστοιχη μείωση της *in vitro* ευαισθησίας προς τις ινδιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη ή απρεναβίρη. Αντίθετα, μετά από αγωγή με ριτοναβίρη, 6 εκ των 7 κλινικά απομονωθέντων στελεχών με μειωμένη *in vitro* ευαισθησία προς τη ριτοναβίρη (8 έως 113 φορές) συγκριτικά με πριν την έναρξη της αγωγής, παρουσίασαν επίσης μειωμένη *in vitro* ευαισθησία προς τη νελφίναβηρ (5 έως 40 φορές). Ένα απομονωθέν στέλεχος HIV από ασθενή που λάμβανε αγωγή με σακουιναβίρη παρουσίασε μειωμένη ευαισθησία προς τη σακουιναβίρη (7 φορές) χωρίς όμως να παρουσιάζει αντίστοιχη μείωση της ευαισθησίας προς τη νελφίναβηρ. Η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ νελφίναβηρ και αναστολέων ανάστροφης μεταγραφάσης δεν είναι πιθανή λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων. Τα κλινικά απομονωθέντα στελέχη (n=5) με μειωμένη ευαισθησία προς τη ζιδοβουδίνη, τη λαμβουδίνη ή τη νεβιραπίνη παρουσίαζαν πλήρη *in vitro* ευαισθησία στη νελφίναβηρ.

In vivo: Η συνολική συχνότητα εμφάνισης της μετάλλαξης D30N της ιικής πρωτεάσης των αξιολογήσιμων απομονωθέντων στελεχών (n=157) από ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία νελφίναβηρ ή νελφίναβηρ σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη ή σταβουδίνη ήταν 54,8 %. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης άλλων μεταλλάξεων που σχετίζονταν με την πρωτογενή αντοχή στον PI ήταν 9,6 % για την υποκατάσταση L90M, ενώ δεν παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις στα 48, 82 και 84.

Κλινικά φαρμακοδυναμικά δεδομένα: η μονοθεραπεία με νελφίναβηρ ή ο συνδυασμός με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες έχει τεκμηριωθεί ότι μειώνει το ιικό φορτίο και αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων CD4 σε HIV-1 οροθετικούς ασθενείς. Οι μειώσεις του RNA του HIV που παρατηρήθηκαν

με μονοθεραπεία με νελφιναβίρη ήταν λιγότερο έντονες και μικρότερης διάρκειας. Οι επιδράσεις της νελφιναβίρης (μονοθεραπεία ή συνδυασμός με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) σε βιολογικούς δείκτες της δραστηριότητας της ασθένειας, αριθμό των κυττάρων CD4 και ιικό RNA, εκτιμήθηκαν σε διάφορες μελέτες σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη.

Η αποτελεσματικότητα του δοσολογικού σχήματος δύο φορές την ημέρα έχει αξιολογηθεί έναντι του δοσολογικού σχήματος τρεις φορές την ημέρα με δισκία VIRACEPT 250 mg κυρίως σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν PIs. Σε μία τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη συγκρίθηκε η καταστολή του HIV RNA με νελφιναβίρη 1250 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της νελφιναβίρης 750 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει PI και λάμβαναν επίσης σταβουδίνη (30-40 mg δύο φορές την ημέρα) και λαμβουδίνη (150 mg δύο φορές την ημέρα).

Αναλογία των ασθενών με HIV RNA κάτω του ορίου ποσοτικής ανίχνευσης (LOQ) (ευαίσθητοι και υπερευαίσθητοι ποσοτικοί προσδιορισμοί) στην Εβδομάδα 48				
Ποσοτικός Προσδιορισμός	Ανάλυση	Viracept δύο φορές την ημέρα (%)	Viracept τρεις φορές την ημέρα (%)	95 % διάστημα εμπιστοσύνης
Ευαίσθητος	Παρατηρηθέντα δεδομένα	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-2, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Υπερευαίσθητος	Παρατηρηθέντα δεδομένα	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: Θεωρείται ως τελική μέτρηση η τελευταία διαθέσιμη (Last observation carried forward)

ITT: Πρόθεση για θεραπεία

NC=F: ασθενείς που δεν έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία = αποτυχία

Με το δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα δημιουργήθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μέγιστα επίπεδα της νελφιναβίρης στο πλάσμα, έναντι του δοσολογικού σχήματος τρεις φορές την ημέρα. Σε άλλες φαρμακοκινητικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν μικρές, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές χωρίς να δημιουργείται τάση υπεροχής του ενός σχήματος έναντι του άλλου. Παρόλο που η μελέτη 542 δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων στην αποτελεσματικότητα σε πληθυσμό που επικρατούσαν ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία, η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ασθενείς που έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία παραμένει άγνωστη.

Σε μία μελέτη με 297 HIV-1 οροθετικούς ασθενείς που έλαβαν ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη με νελφιναβίρη (2 διαφορετικές δόσεις) ή ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη μόνο, η μέση τιμή του αριθμού των CD4 κυττάρων του ιού πριν την έναρξη της αγωγής ήταν 288 κύτταρα/mm³ και η μέση τιμή του RNA του HIV στο πλάσμα πριν την έναρξη της αγωγής ήταν 5,21 log¹⁰ αντίγραφα/ml (160.394 αντίγραφα/ml). Η μέση μείωση του RNA του HIV στο πλάσμα χρησιμοποιώντας τον ποσοτικό προσδιορισμό PCR (< 400 αντίγραφα/ml) την 24η εβδομάδα ήταν 2,33 log¹⁰ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με νελφιναβίρη 750 mg τρεις φορές την ημέρα, συγκριτικά με 1,34 log¹⁰ σε ασθενείς που έλαβαν ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη μόνο. Την 24η εβδομάδα, το ποσοστό ασθενών των οποίων τα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα είχαν μειωθεί κάτω του ορίου ανίχνευσης της μέτρησης (<400 αντίγραφα/ml) ήταν 81 % και 8 % στις ομάδες που έλαβαν αγωγή νελφιναβίρης 750 mg τρεις φορές ημερησίως με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη, αντίστοιχα. Η μέση τιμή του αριθμού των CD4 κυττάρων την 24η εβδομάδα αυξήθηκε κατά 150 και 95 κύτταρα/mm³ στις ομάδες που έλαβαν αγωγή νελφιναβίρης 750 mg τρεις φορές την ημέρα με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη ή ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη, αντίστοιχα. Την 48η εβδομάδα, ποσοστό περίπου 75 % των ασθενών που έλαβαν νελφιναβίρη 750 mg τρεις φορές την ημέρα με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη παρέμειναν κάτω από το επίπεδο ανίχνευσης της μέτρησης (<400 αντίγραφα/ml). Η μέση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4 ήταν 198 κύτταρα/mm³ στις 48 εβδομάδες σ' αυτή την ομάδα.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την ανεκτικότητα μεταξύ των ομάδων χορήγησης δύο φορές την ημέρα και τρεις φορές την ημέρα, δεδομένου ότι η ίδια αναλογία ασθενών

σε κάθε σκέλος εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε έντασης, ανεξαρτήτως συσχέτισης με το υπό δοκιμή φάρμακο.

Τα επίπεδα συγκεκριμένων HIV-1 αναστολέων πρωτεάσης στο πλάσμα, οι οποίοι μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, μπορούν να αυξηθούν από τη συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης η οποία είναι ένας αναστολέας αυτού του μεταβολισμού. Παραδείγματα αγωγής για διάφορους αναστολείς πρωτεάσης οι οποίοι υπόκεινται σε αυτή την αλληλεπίδραση, απαιτούν τη συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης («ενίσχυση»), προκειμένου να αυξηθούν τα επίπεδα στο πλάσμα και να βελτιστοποιηθεί η αντιική αποτελεσματικότητα. Τα επίπεδα της νελφίναβιρης στο πλάσμα, η οποία μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C19 και μόνο μερικώς από το CYP3A4, δεν αυξάνονται σημαντικά από τη συγχορήγηση με ριτοναβίρη και ως εκ τούτου η νελφίναβιρη δεν απαιτεί συγχορήγηση με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Σε δύο μελέτες συγκρίθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νελφίναβιρης (μη ενισχυμένη) με ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης, καθένα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Η μελέτη M98-863 είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή με 653 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή αγωγή, η οποία διερευνά τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/ 100 mg δύο φορές ημερησίως n=326) συγκριτικά με νελφίναβιρη (750 mg τρεις φορές ημερησίως n=327), καθένα σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη (150 mg δύο φορές ημερησίως) και σταβουδίνη (40 mg δύο φορές ημερησίως). Η διάμεση τιμή HIV-1 RNA κατά την έναρξη ήταν $4,98 \log^{10}$ αντίγραφα/ml και $5,01 \log^{10}$ αντίγραφα/ml στις ομάδες υπό αγωγή με νελφίναβιρη και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν 232 κύτταρα/mm³ και στις δύο ομάδες. Την εβδομάδα 48, ποσοστό 63 % των ασθενών υπό νελφίναβιρη και ποσοστό 75 % των ασθενών υπό λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είχαν HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml, ενώ ποσοστό 52 % των ασθενών υπό νελφίναβιρη και 67 % των ασθενών υπό λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, απώλεια ασθενή κατά τη διάρκεια μελέτης = αποτυχία). Η μέση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την έναρξη την εβδομάδα 48 ήταν 195 κύτταρα/mm³ και 207 κύτταρα/mm³ στις ομάδες υπό νελφίναβιρη και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια 48 εβδομάδων θεραπείας, ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο μερίδιο ασθενών στο σκέλος υπό λοπιναβίρη/ριτοναβίρη είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml συγκριτικά με το σκέλος υπό νελφίναβιρη.

Η μελέτη APV3002 είναι μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή δοκιμή με 649 ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV, οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή αγωγή, η οποία διερευνά τις fosamprenavir/ριτοναβίρη (1400 mg/ 200 mg μία φορά ημερησίως n=322) συγκριτικά με νελφίναβιρη (1250 mg δύο φορές ημερησίως n=327), καθμία σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη (150 mg δύο φορές ημερησίως) και αβακαβίρη (300 mg δύο φορές ημερησίως). Η διάμεση τιμή HIV-1 RNA κατά την έναρξη ήταν $4,8 \log^{10}$ αντίγραφα/ml και στις δύο ομάδες υπό αγωγή. Η διάμεση τιμή του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν 177 και 166×10^6 κύτταρα/l για τις ομάδες υπό νελφίναβιρη και fosamprenavir/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Την εβδομάδα 48, καταδείχθηκε μη κατωτερότητα σε ποσοστό 68 % των ασθενών στην ομάδα υπό αγωγή με νελφίναβιρη και σε ποσοστό 69 % των ασθενών υπό αγωγή με fosamprenavir/ριτοναβίρη οι οποίοι είχαν τιμές HIV-1 RNA στο πλάσμα < 400 αντίγραφα/ml, ενώ ποσοστό 53 % των ασθενών υπό νελφίναβιρη και ποσοστό 55 % των ασθενών υπό fosamprenavir/ριτοναβίρη είχαν τιμές HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, διαφυγή ιού/διακοπή θεραπείας = αποτυχία). Η διάμεση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την έναρξη και για 48 εβδομάδες ήταν 207 κύτταρα/mm³ και 203 κύτταρα/mm³ για τη νελφίναβιρη και για τις fosamprenavir/ριτοναβίρη αντίστοιχα. Η ιολογική αποτυχία ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα υπό νελφίναβιρη (17 %) απ' ό,τι στην ομάδα υπό fosamprenavir/ριτοναβίρη (7 %). Η εμφανιζόμενη από την αγωγή αντοχή σε NRTI, ήταν σημαντικά λιγότερο συχνή με fosamprenavir/ριτοναβίρη, συγκριτικά με νελφίναβιρη (13 % έναντι 57 %, p<0,001).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νελφίναβιρης έχουν εκτιμηθεί σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με HIV λοίμωξη. Δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των υγιών εθελοντών και των ασθενών με HIV λοίμωξη.

Απορρόφηση: μετά από εφάπαξ ή επανειλημμένες από στόματος δόσεις των 500 έως 750 mg (δύο έως τρία δισκία των 250 mg) μαζί με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της νελφιναβίρης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν συνήθως εντός 2 έως 4 ωρών.

Μετά από επανειλημμένες δόσεις με 750 mg κάθε 8 ώρες επί 28 ημέρες (σταθεροποιημένη κατάσταση), οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) είχαν μέσο όρο 3-4 $\mu\text{g/ml}$ και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα πριν από την επόμενη δόση (στο χαμηλότερο σημείο) ήταν 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Μετά από εφάπαξ δόσεις, παρατηρήθηκε αύξηση συγκεντρώσεων της νελφιναβίρης στο πλάσμα μεγαλύτερη από ανάλογη της δόσης. Αυτό όμως, δεν παρατηρήθηκε μετά από επανειλημμένες δόσεις.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε HIV-θετικούς ασθενείς συγκρίθηκαν επί 28 ημέρες οι επανειλημμένες δόσεις των 1250 mg δύο φορές την ημέρα με τις επανειλημμένες δόσεις των 750 mg τρεις φορές την ημέρα. Οι ασθενείς που λάμβαναν VIRACEPT δύο φορές την ημέρα ($n=10$) είχαν C_{max} της νελφιναβίρης ίση με $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$, ενώ οι πρωινές και οι βραδινές συγκεντρώσεις στο χαμηλότερο σημείο ήταν $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ και $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που λάμβαναν VIRACEPT τρεις φορές την ημέρα ($n=11$) είχαν μέγιστη συγκέντρωση νελφιναβίρης στο πλάσμα (C_{max}) ίση με $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$, ενώ οι πρωινές και οι βραδινές συγκεντρώσεις στο χαμηλότερο σημείο ήταν $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ και $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ πρωινών και απογευματινών ή βραδινών συγκεντρώσεων στο χαμηλότερο σημείο για τα δοσολογικά σχήματα δύο φορές την ημέρα και τρεις φορές την ημέρα παρατηρήθηκε επίσης σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγείτο δόση σε ακριβή διαστήματα 8 ή 12 ωρών.

Η φαρμακοκινητική της νελφιναβίρης είναι παρόμοια κατά τη χορήγηση αυτής δύο φορές την ημέρα και τρεις φορές την ημέρα. Στους ασθενείς, η AUC_{0-24} της νελφιναβίρης με χορήγηση 1250 mg δύο φορές την ημέρα ήταν $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=10$) και με τη χορήγηση 750 mg τρεις φορές την ημέρα ήταν $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=11$). Οι εκθέσεις του φαρμάκου στο χαμηλότερο σημείο παραμένουν τουλάχιστον είκοσι φορές μεγαλύτερες από τη μέση τιμή της IC_{95} καθ' όλη τη διάρκεια του δοσολογικού διαστήματος και για τα δύο σχήματα. Δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σχέση συσχέτισης των *in vitro* μετρήσεων της ισχύος του φαρμάκου και του κλινικού αποτελέσματος. Μετά από εφάπαξ δόσεις, παρατηρήθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων της νελφιναβίρης στο πλάσμα μεγαλύτερη από ανάλογη της δόσης. Ωστόσο, αυτό δεν παρατηρήθηκε μετά από επανειλημμένες δόσεις.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του VIRACEPT δεν έχει προσδιοριστεί.

Επίδραση της τροφής στην από στόματος απορρόφηση:

Το φαγητό αυξάνει την έκθεση στη νελφιναβίρη και μειώνει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Σε μια μελέτη, οι υγιείς εθελοντές έλαβαν μια δόση 1250 mg δισκίων VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία) σε καταστάσεις νηστείας ή τροφής (τρία γεύματα με διαφορετικά περιεχόμενα σε θερμίδες και λίπος). Σε μια δεύτερη μελέτη, τα υγιή άτομα έλαβαν εφάπαξ δόσεις δισκίων 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία) σε καταστάσεις νηστείας ή τροφής (δύο γεύματα με διαφορετικό περιεχόμενο λίπους). Τα αποτελέσματα των δύο μελετών συνοψίζονται παρακάτω.

Αύξηση της AUC , C_{max} και T_{max} για τη Νελφιναβίρη σε κατάσταση τροφής σε σχέση με την κατάσταση νηστείας κατόπιν 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία)

Αριθμός Kcal	% Λίπους	Αριθμός Ατόμων	Αύξηση AUC	Αύξηση C_{max}	Αύξηση T_{max} (ώρες)
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

Αύξηση της AUC, C_{max} και T_{max} της Νελφιναβίρης σε κατάσταση τροφής χαμηλής σε λιπαρά (20%) έναντι υψηλής σε λιπαρά (50%) σχετικά με την κατάσταση νηστείας κατόπιν 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg δισκία)

Αριθμός Kcal	% Λίπους	Αριθμός Ατόμων	Αύξηση AUC	Αύξηση C _{max}	Αύξηση T _{max} (ώρες)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Η έκθεση στη νελφιναβίρη μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας τις θερμίδες ή το περιεχόμενο λίπους που λαμβάνεται σε γεύματα με VIRACEPT.

Κατανομή: Η νελφιναβίρη συνδέεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες στον ορό ($\geq 98\%$). Οι εκτιμώμενοι όγκοι κατανομής τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο είναι (2-7 l/kg) υπερέβαιναν το βάρος του σωματικού ύδατος, κάτι που υποδεικνύει εκτεταμένη διείσδυση της νελφιναβίρης στους ιστούς.

Μεταβολισμός: *In vitro*, πολλαπλές ισομορφές του κυτοχρώματος P-450 συμπεριλαμβανομένων των CYP3A, CYP2C19/C9 και CYP2D6 είναι υπεύθυνες για το μεταβολισμό της νελφιναβίρης. Ένας κύριος και αρκετοί δευτερεύοντες οξειδωτικοί μεταβολίτες βρέθηκαν στο πλάσμα. Ο κύριος οξειδωτικός μεταβολίτης, M8 (*tert*-βουτυλ υδροξυ νελφιναβίρη), έχει την ίδια αντική δράση *in vitro* με τη μητρική ουσία και ο σχηματισμός του καταλύεται από το πολυμορφικό κυτόχρωμα CYP2C19. Η περαιτέρω διάσπαση του M8 εμφανίζεται να καταλύεται από το CYP3A4. Σε άτομα με φυσιολογική λειτουργία του CYP2C19, τα επίπεδα αυτού του μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περίπου 25 % της ολικής συγκέντρωσης των ενώσεων των σχετικών με τη νελφιναβίρη στο πλάσμα. Αναμένεται ότι σε ασθενείς με φτωχή μεταβολική δράση του CYP2C19 ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP2C19 (βλ. παράγραφο 4.5), τα επίπεδα της νελφιναβίρης στο πλάσμα θα ανυψώνονταν, ενώ τα επίπεδα της *tert*-βουτυλ υδροξυ νελφιναβίρης θα ήταν αμελητέα ή μη μετρήσιμα.

Αποβολή: οι εκτιμήσεις της κάθαρσης μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις (24-33 l/h) και επανειλημμένες από στόματος δόσεις (26-61 l/h), δείχνουν ότι η νελφιναβίρη είναι ένα φάρμακο με μέτρια προς υψηλή ηπατική βιοδιαθεσιμότητα. Ο τελικός χρόνος ημιζωής στο πλάσμα ήταν συνήθως 3,5 με 5 ώρες. Η μεγαλύτερη ποσότητα (87 %) μίας από στόματος δόσης 750 mg που περιείχε ¹⁴C-νελφιναβίρη ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η ολική ραδιενέργεια των κοπράνων αποτελείτο από νελφιναβίρη (22 %) και πολυάριθμους οξειδωτικούς μεταβολίτες (78 %). Μόνο 1-2 % της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα, το κυριότερο συστατικό της οποίας ήταν αμετάβλητη νελφιναβίρη.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς:

Παιδιά:

Σε παιδιά μεταξύ 2 και 13 ετών, η κάθαρση της χορηγούμενης από το στόμα νελφιναβίρης είναι περίπου 2 με 3 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στους ενήλικες με μεγάλη διατομική διακύμανση. Η από στόματος χορήγηση του VIRACEPT πόσιμη κόνις ή δισκία σε μία δόση περίπου 25-30 mg/kg τρεις φορές την ημέρα μαζί με τροφή, επιτυγχάνει συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που επιτεύχθηκαν στους ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγούνται 750 mg τρεις φορές την ημέρα.

Η φαρμακοκινητική της νελφιναβίρης διερευνήθηκε σε 5 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως 13 ετών που είτε έλαβαν VIRACEPT τρεις φορές ή δύο φορές ημερησίως. Τα δοσολογικά σχήματα και οι σχετιζόμενες τιμές AUC₂₄ συνοψίζονται παρακάτω.

Σύνοψη AUC₂₄ της Νελφιναβίρης σε Σταθεροποιημένη Κατάσταση σε Παιδιατρικές Μελέτες

Αριθμός Πρωτοκόλλου	Δοσολογικό Σχήμα ¹	N ²	Ηλικία	Food taken with Viracept	AUC ₂₄ (mg.hr/L) Αριθμητικός Μέσος ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 έτη	Σκόνη με γάλα, σκεύασμα, πουτίγκα, ή νερό, ως μέρος ελαφρού γεύματος ή λήψη του δισκίου με ελαφρύ γεύμα	56.1 ± 29.8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 έτη	Με τροφή	101.8 ± 56.1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 μήνες	Με γάλα	33.8 ± 8.9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 μήνες	Με γάλα	37.2 ± 19.2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 εβδομάδες 1 εβδομάδα	Σκόνη με νερό, σκευάσματα γάλακτος, σκευάσματα σόγιας, γάλα σόγιας, ή συμπληρώματα διατροφής	44.1 ± 27.4 45.8 ± 32.1

¹ Καθορισμένη με πρωτόκολλο (πραγματικό δοσολογικό εύρος)

² N: αριθμός ατόμων με αξιολογήσιμα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα

Οι τιμές C_{trough} δεν παρουσιάζονται στον πίνακα διότι δεν είναι διαθέσιμες σε όλες τις μελέτες

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι επίσης διαθέσιμα για 86 ασθενείς (ηλικίας 2-12 ετών) που έλαβαν VIRACEPT 25-35 mg/kg τρεις φορές ημερησίως στη Μελέτη AG1343-556. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη Μελέτη AG1343-556 ήταν πιο μεταβλητά από τα δεδομένα άλλων μελετών που διεξήχθησαν στον παιδιατρικό πληθυσμό. Το 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης για AUC₂₄ ήταν 9 έως 121 mg.hr/L.

Συνολικά, η χρήση του VIRACEPT στον παιδιατρικό πληθυσμό σχετίζεται με υψηλά μεταβλητή έκθεση στο φάρμακο. Η υψηλή μεταβλητότητα μπορεί να οφείλεται σε ασταθή λήψη τροφής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Η πολλαπλής δόσης φαρμακοκινητική της νελφιναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς θετικούς σε HIV με ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της νελφιναβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιείς εθελοντές, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 750 mg. Συγκριτικά με την ομάδα υγιών ατόμων παρατηρήθηκε αύξηση στην AUC της νελφιναβίρης κατά 49 % - 69 % στις ομάδες ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (Child –Turcotte Classes A έως C). Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, δεν μπορεί να προταθεί συγκεκριμένη δοσολογία για τη νελφιναβίρη.

Μια δεύτερη μελέτη αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1250 mg δύο φορές ημερησίως σε δύο εβδομάδες) σε ενήλικα οροαρνητικά άτομα με HIV με ήπια (Child-Pugh A;

n=6) ηπατική δυσλειτουργία. Συγκριτικά με τα άτομα στο σκέλος ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC και η C_{max} της νελφίναβιρης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές σε άτομα με μέτρια ανεπάρκεια όμως ήταν αυξημένες κατά 62% και 22% σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια *in vitro* μελετών, οι άνθρωποι κλωνοποιημένοι καρδιακοί διάλυτοι καλίου (hERG) ανεστάλησαν από τις υψηλές συγκεντρώσεις της νελφίναβιρης και του ενεργού της μεταβολίτη M8. Οι διάλυτοι καλίου hERG ανεστάλησαν κατά 20 %, σε συγκεντρώσεις νελφίναβιρης και M8, περίπου τέσσερις έως πέντε φορές και εβδομήντα φορές αντίστοιχα, πάνω από τα μέσα ελεύθερα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο. Αντίθετα, με παρόμοιες δόσεις σε σκύλους ή σε απομονωθέντα καρδιακό ιστό, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις που να υποδεικνύουν παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ. Η κλινική σημασία αυτών των *in vitro* δεδομένων δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, βάσει δεδομένων από προϊόντα για τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, ο αποκλεισμός των διαύλων καλίου hERG κατά > 20 %, μπορεί να είναι κλινικά σημαντικός. Ως εκ τούτου, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.9).

Οξεία και χρόνια τοξικότητα: πραγματοποιήθηκαν μελέτες οξείας και χρόνιας τοξικότητας με χορήγηση από το στόμα σε μύς (500 mg/kg/ημέρα), επίμυς (μέχρι και 1.000 mg/kg/ημέρα) και πιθήκους (μέχρι και 800 mg/kg/ημέρα). Στους επίμυς εμφανίστηκαν αυξήσεις στο βάρος του ήπατος και υπερτροφία των θυλακωδών κυττάρων του θυρεοειδούς. Στους πιθήκους, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους και γενική σωματική κατάρπτωση μαζί με γενική εκδήλωση γαστρεντερικής τοξικότητας.

Μεταλλαξιόγonos δράση: οι μελέτες *in vitro* και *in vivo* με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση, έδειξαν ότι η νελφίναβιρη δεν έχει μεταλλαξιόγonos δράση ή τοξικότητα στο γενετικό υλικό.

Καρκινογόνος δράση: Διενεργήθηκαν μελέτες καρκινογόνου δράσης διάρκειας δύο ετών με από στόματος nelfinavir mesilate σε μύς και επίμυς. Η χορήγηση έως και 1000 mg/kg/ημέρα σε μύς, δεν οδήγησε σε καμία ένδειξη για ογκογόνο επίδραση. Η χορήγηση 1000 mg/kg/ημέρα σε επίμυς, είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένες συχνότητες εμφάνισης αδενώματος και καρκινώματος των θυλακωδών κυττάρων του θυρεοειδούς σε σχέση με εκείνες των μαρτύρων. Οι συστηματικές εκθέσεις ήταν 3 ή 4 φορές αυτών που χορηγήθηκαν στους ανθρώπους σε θεραπευτικές δόσεις. Η χορήγηση 300 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενώματος των θυλακωδών κυττάρων του θυρεοειδούς. Η χρόνια αγωγή με νελφίναβιρη σε επίμυς αποδείχθηκε ότι προκαλεί επιδράσεις σύμφωνες με την επαγωγή του ενζύμου, η οποία προδιαθέτει για νεοπλάσματα θυρεοειδούς σε επίμυς αλλά όχι σε ανθρώπους. Η βαρύτητα της απόδειξης υποδεικνύει ότι είναι απίθανο η νελφίναβιρη να είναι καρκινογόνος στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κάθε δισκίο περιέχει τα ακόλουθα έκδοχα:

Χορήγας δισκίου:

Πυριτικό ασβέστιο,
Κροσποβιδόνη,
Στεατικό μαγνήσιο,
Ινδικοκαρμίνιο (E132) ως κόνι.

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη,
Τριοξική γλυκερόλη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη. Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία VIRACEPT διατίθενται σε πλαστικές φιάλες από HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) με πώματα ασφαλείας για παιδιά από HDPE με επιστρώσεις πολυαιθυλενίου, που περιέχουν 270 ή 300 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Ιανουαρίου 1998
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 23 Ιανουαρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ,
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ (ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

VIRACEPT 50 mg/g πόσιμη κόνις:

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

VIRACEPT 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

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

Το τυπωμένο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναφέρει το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της εν λόγω παρτίδας.

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος σημείο 4.2.)

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΌΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Δεν εφαρμόζεται.

• ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως περιγράφονται διεξοδικά στο σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση με ημερομηνία 30 Ιουλίου 2007 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 1.8.2. της Αίτησης της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες ενημερώσεις του RMP που θα συμφωνηθούν από την CHMP.

Σύμφωνα με την Οδηγία της CHMP σχετικά με τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, το ενημερωμένο RMP θα πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπλέον, ένα ενημερωμένο RMP πρέπει να κατατίθεται

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες οι οποίες μπορεί να έχουν αντίκτυπο στις υπάρχουσες Προδιαγραφές Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Μέσα σε 60 ημέρες από την στιγμή που επιτυγχάνεται ένας σημαντικός σταθμός (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης του κινδύνου).

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Περιοδικές εκθέσεις ενημέρωσης για την ασφάλεια (PSUR): Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα συνεχίσει να υποβάλλει κάθε 6 μήνες PSURs.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ή, ΕΦΟΣΟΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ, ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κείμενο εξωτερικής συσκευασίας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viracept 50 mg/g πόσιμη κόνις
Nelfinavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Η φιάλη περιέχει 144 g πόσιμης κόνεος. Κάθε γραμμάριο πόσιμης κόνεος περιέχει nelfinavir mesilate που αντιστοιχούν σε 50 mg nelfinavir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει γλυκαντική ουσία ασπαρτάμη (E951), παλμιτική σακχαρόζη, κάλιο, φυσικά και τεχνητά βελτιωτικά γεύσης και άλλα συστατικά. Βλέπε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

144 g Πόσιμη κόνις

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην ανασυσταθεί στη φιάλη

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C
Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/054/001

13. ΠΑΡΤΙΔΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

viracept 50 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viracept 50 mg/g πόσιμη κόνις
Nelfinavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γραμμάριο πόσιμης κόνεος περιέχει 50 mg νελφιναβίρης (ως mesilate) .

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει E951, παλμιτική σακχαρόζη, κάλιο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

144 g

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να μην ανασυσταθεί στη φιάλη

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C
Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Logo

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/054/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ Ή, ΕΦΟΣΟΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ, ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κείμενο εξωτερικής συσκευασίας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viracept 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Nelfinavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 292,25 mg nelfinavir mesilate, ισοδύναμο με 250 mg nelfinavir ως ελεύθερη βάση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χρωστική ινδικοκαρμίνιο (E 132) και άλλα συστατικά.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

270 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/01/097/054/004

13. ΠΑΡΤΙΔΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

viracept 250 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viracept 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Nelfinavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg nelfinavir (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

270 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C
Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Logo

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/054/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κείμενο εξωτερικής συσκευασίας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viracept 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Nelfinavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 292,25 mg nelfinavir mesilate ισοδύναμο με 250 mg nelfinavir ως ελεύθερη βάση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χρωστική ινδικοκαρμίνιο (E 132) και άλλα συστατικά.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

300 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/054/005

13. ΠΑΡΤΙΔΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

viracept 250 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viracept 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Nelfinavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg nelfinavir (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

300 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C
Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Logo

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/054/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viracept 50 mg/g πόσιμη κόνις Nelfinavir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Viracept και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Viracept
3. Πώς να πάρετε το Viracept
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viracept
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRACEPT ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τι είναι το Viracept

Το Viracept περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται νελφίναβιρ, το οποίο είναι ένας «αναστολέας πρωτεάσης». Αυτό ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «αντικαταστάτες».

Που χρησιμοποιείται το Viracept

Το Viracept χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα «αντικαταστάτες» φάρμακα ώστε να:

- Δράσει ενάντια στον ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV). Βοηθάει στη μείωση του αριθμού των σωματιδίων του HIV στο αίμα σας.
- Αυξάνουν τον αριθμό ορισμένων κυττάρων στο αίμα σας τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης. Αυτά ονομάζονται CD4 λευκοκύτταρα. Αυτά μειώνονται ιδιαίτερα σε αριθμό όταν έχετε λοίμωξη HIV. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για πολλούς τύπους λοιμώξεων.

Το Viracept δεν είναι θεραπεία για λοίμωξη HIV. Πιθανόν να συνεχίσετε να έχετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους εξαιτίας του HIV. Η θεραπεία με Viracept δεν σας εμποδίζει να μεταδίδετε HIV στους άλλους με την επαφή με αίμα ή σεξουαλική επαφή. Επομένως, όταν παίρνετε το Viracept, θα πρέπει να παίρνετε τις κατάλληλες προφυλάξεις ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού στους άλλους.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VIRACEPT

Μην πάρετε το VIRACEPT εάν:

- Έχετε αλλεργία στη νελφίναβιρ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό (παρατίθενται στην παράγραφο 6 «Λοιπές πληροφορίες»)
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται στο πρώτο μέρος της παραγράφου 2 «Λήψη άλλων φαρμάκων», «Μην πάρετε το Viracept»

Μην πάρετε το Viracept εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται σε εσάς.

Προσέξτε ιδιαίτερος με το VIRACEPT:

Να ελέγξετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Viracept εάν:

- Έχετε πρόβλημα στο συκώτι.
- Έχετε υψηλό σάκχαρο στο αίμα (διαβήτης).
- Έχετε σπάνιο πρόβλημα στο αίμα που συμβαίνει στις οικογένειες το οποίο ονομάζεται «αιμοφιλία».
- Έχετε νόσο στο συκώτι που προέρχεται από την ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να κάνετε συχνές αιματολογικούς ελέγχους

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται σε εσάς, ή δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Ασθενείς με ηπατική νόσο:

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς παράγοντες, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου.

Σωματικό Λίπος

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο σχήμα του σώματος, εξαιτίας μεταβολών στην κατανομή του σωματικού λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο, αύξηση λίπους στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά) και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση μαστού και εναποθέσεις λίπους στο οπίσθιο τμήμα του λαιμού («buffalo hump»). Το αίτιο και τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων δεν είναι προς το παρόν γνωστά. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο σωματικό λίπος.

Σημεία προηγούμενων λοιμώξεων

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Ανακατανομή, συσσώρευση ή απώλεια του σωματικού λίπους μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο σωματικό λίπος

Νόσος Οστών (οστεονέκρωση)

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό συμβαίνει διότι το Viracept μπορεί να επηρεάσει τη δράση ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Viracept.

Μην πάρετε το Viracept και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα από ερυσίβη όπως cabergoline, εργοταμίνη ή λισουρίδη (για τη νόσο Parkinson ή ημικρανία)
- Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για βελτίωση της διάθεσής σας)
- Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- Τερφεναδίνη ή αστεμιζόλη (χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία αλλεργίας)
- Πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για ψυχιατρικά προβλήματα)
- Αμιωδαρόνη ή κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού χτύπου της καρδιάς).
- Φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη (για σπασμούς ή επιληψία)
- Τριαζολάμη ή από στόματος μιδαζολάμη (χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους ή να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε).
- Σισαπρίδη (για καούρες ή προβλήματα του πεπτικού σας συστήματος)
- Ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία έλκους στομάχου)
- Alfuzosin (για καλοήγη υπερπλασία προστάτη (ΚΥΠ))
- Σιλδεναφίλη (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ))
- Συμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)

Μην πάρετε το Viracept και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν κάποιο από αυτά ισχύει σε εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, συζητήστε το με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viracept.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Άλλα φάρμακα για λοίμωξη HIV όπως π.χ. ροτοναβίρη, ινδιναβίρη, σακουίναβίρη, delavirdine).
- Από στόματος αντισυλληπτικά (το χάπι). Το Viracept μπορεί να επηρεάσει τη δράση του χαπιού, επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείτε άλλες μεθόδους αντισύλληψης (όπως προφυλακτικά) ενώ λαμβάνετε το Viracept.
- Ανοστολείς διαύλων ασβεστίου όπως bepridil (για καρδιολογικά προβλήματα).
- Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως τακρόλιμους ή κυκλοσπορίνη
- Φάρμακα τα οποία μειώνουν το οξύ του στομάχου, όπως λανσοπραζόλη
- Φλουτικαζόνη (για την αλλεργική ρινίτιδα)
- Φαινοτοΐνη (για σπασμούς ή επιληψία)
- Μεθαδόνη (για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σιλδεναφίλη (για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
- Tadalafil (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
- Vardenafil (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
- Κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- Ριφαμπουτίνη, ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- Μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση ή διαζεπάμη (για το άγχος ή για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε)
- Φλουοξετίνη, παροξετίνη, ιμιπραμίνη και αμιτριπτυλίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- Ατορβαστατίνη ή άλλες στατίνες (χρησιμοποιούνται για να ελαττώσουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα)
- Σαλμετερόλη (για το άσθμα ή για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ))
- Βαρφαρίνη (για τη μείωση της πιθανότητας θρόμβωσης του αίματος στο σώμα σας)
- Κολχικίνη (για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας ή για Μεσογειακό πυρετό)
- Bosentan (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ))

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε σίγουροι, συζητήστε το με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viracept.

Λήψη του VIRACEPT με τροφές και ποτά:

Να λαμβάνετε το Viracept μαζί με ένα γεύμα. Αυτό θα βοηθήσει το σώμα σας να αποκτήσει πλήρες όφελος από το φάρμακο.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

- Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Viracept αν είστε έγκυος ή αν πρόκειται να μείνετε έγκυος
- Να μην θηλάζετε ενώ παίρνετε το Viracept διότι ο HIV μπορεί να περάσει στο μωρό.
- Το Viracept μπορεί να επηρεάσει τη δράση των αντισυλληπτικών χαπιών, επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείτε άλλες μεθόδους αντισύλληψης (όπως προφυλακτικά) ενώ λαμβάνετε το Viracept.
- Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:

Το Viracept δεν είναι πιθανό να σας επηρεάσει στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του VIRACEPT

- Αυτό το φάρμακο περιέχει σουκρόζη, το οποίο είναι είδος σακχάρου. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία ή δεν μπορείτε να χωνέψετε ορισμένα σάκχαρα (έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα), επικοινωνήστε μαζί του προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Κάθε δόση περιέχει έως 5,9 mg σουκρόζης, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.
- Αυτό το φάρμακο περιέχει ασπαρτάμη, η οποία αποτελεί πηγή φαινυλαλανίνης. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για άτομα με φαινυλκετονουρία.
- Αυτό το φάρμακο περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol 39 mg ανά δόση, δηλαδή απαραίτητα «ελεύθερο καλίου».

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε σίγουροι, συζητήστε το με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viracept.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VIRACEPT

Να παίρνετε πάντοτε το Viracept αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, να ελέγξετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Οι συνήθεις δόσεις περιγράφονται παρακάτω. Ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης, ώστε να ωφεληθείτε πλήρως από το Viracept.

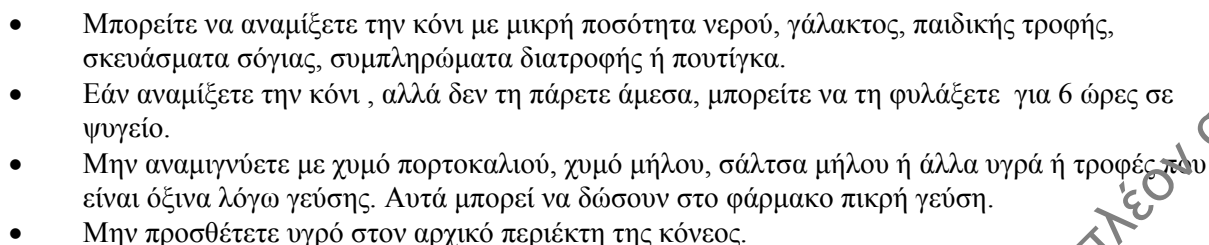
Το Viracept σε μορφή κόνεως είναι για άτομα που δεν μπορούν να πάρουν δισκία. Τα δισκία Viracept γενικά συνιστώνται σε ενήλικες και μεγαλύτερα παιδιά. Σε μικρότερα παιδιά που μπορούν να πάρουν δισκία, τα δισκία Viracept μπορούν να χορηγηθούν έναντι της πόσιμης κόνεως. Εάν θέλετε να πάρετε τα δισκία, παρακαλώ δείτε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήση του Viracept 250 mg.

Πώς να προετοιμάσετε το Viracept

Στο κουτί διατίθενται δύο δοσιμετρικά κοχλιάρια:

- Λευκό δοσιμετρικό κοχλιάριο του 1g.
- Μπλε δοσιμετρικό κοχλιάριο των 5g.

Θα πρέπει να μετρήσετε ένα κοφτό δοσιμετρικό κοχλιάριο κόνεως. Χρησιμοποιείτε το χερούλι από το δεύτερο δοσιμετρικό κοχλιάριο για να απομακρύνετε την περίσσεια της κόνεως (βλέπε παρακάτω εικόνα).



Παίρνοντας αυτό το φάρμακο

- **Να λαμβάνετε το Viracept μαζί με ένα γεύμα. Αυτό θα βοηθήσει το σώμα σας να αποκτήσει πλήρες όφελος από το φάρμακο.**
- Να λαμβάνετε ολόκληρο το μίγμα που φτιάχνετε κάθε φορά. Έτσι, θα βεβαιωθείτε ότι παίρνετε τη σωστή ποσότητα του φαρμάκου σας.
- Να παίρνετε όλες τις δόσεις τη σωστή ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα βοηθήσει το φάρμακο να δράσει καλύτερα.
- Μην διακόψετε το φάρμακο χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Πόσο να πάρετε

Για ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα των 13 ετών

Η κόνη Viracept μπορεί να ληφθεί είτε δύο ή τρεις φορές ημερησίως μαζί με ένα γεύμα. Ο παρακάτω Πίνακας 1 δείχνει τις συνήθειες δόσεις:

Πίνακας 1

Δόση για χορήγηση σε ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα από 13 ετών			
Πόσο συχνά το παίρνετε	Αριθμός σε δοσιμετρικά κοχλιάρια Μπλε δ.κοχλιάριο Λευκό δ. κοχλιάριο (5 g) (1 g)		Πόσο παίρνετε κάθε φορά (σε γραμμάρια)
Δύο φορές ημερησίως	5	-	25 g
Τρεις φορές ημερησίως	3	-	15 g

Για παιδιά ηλικίας 3-13 ετών

Για παιδιά ηλικίας 3-13 ετών, η συνιστώμενη δόση της κόνεως Viracept βασίζεται στο σωματικό τους βάρος. Θα δώσετε το φάρμακο στο παιδί σας δύο ή τρεις φορές την ημέρα μαζί με ένα γεύμα.

Οι διαφορετικοί τρόποι φαίνονται παρακάτω σε διαφορετικούς.

- **Πίνακας 2:** εάν δώσετε το φάρμακο **δύο φορές την ημέρα**, θα δώσετε 50-55 mg νελφινάβιρης κάθε φορά για κάθε kg σωματικού βάρους.
- **Πίνακας 3:** εάν δώσετε το φάρμακο **τρεις φορές την ημέρα**, θα δώσετε 25-35 mg νελφινάβιρης κάθε φορά για κάθε kg σωματικού βάρους.

Πίνακας 2

Δόση για χορήγηση δύο φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 3 έως 13 ετών				
<u>Σωματικό Βάρος του παιδιού σας</u>	Αριθμός σε δοσιμετρικά κοχλίαρια Μπλε δ.κοχλίαριο Λευκό δ. κοχλίαριο (5 g)			

Πίνακας 3

Δόση για χορήγηση τρεις φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 3 έως 13 ετών				
Σωματικό Βάρος του παιδιού σας	Αριθμός σε δοσιμετρικά κοχλίαρια Μπλε δ.κοχλίαριο Λευκό δ. κοχλίαριο (5 g)			

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση VIRACEPT από την κανονική:

Αν πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα Viracept από αυτή που θα έπρεπε, επικοινωνήστε με το γιατρό ή φαρμακοποιό ή να πάτε στο νοσοκομείο αμέσως. Μεταξύ άλλων συμπτωμάτων, πολύ μεγάλες δόσεις Viracept θα μπορούσαν να σας προκαλέσουν προβλήματα στον καρδιακό ρυθμό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το VIRACEPT

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρετε την επόμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε.

- Εντούτοις, εάν πλησιάζει η ώρα να πάρετε την επόμενη δόση, να παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε τη διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το VIRACEPT

Μην διακόψετε το φάρμακο χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.. Να παίρνετε όλες τις δόσεις τη σωστή ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα βοηθήσει το φάρμακο να δράσει καλύτερα.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viracept μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας άμεσα εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Αλλεργικές αντιδράσεις.** Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό, φαγούρα, πρήξιμο του προσώπου και δερματικά εξανθήματα που μπορεί μερικές φορές να σχηματίσουν φουσκάλες.
- **Αυξημένη αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία:** Εάν έχετε αιμορροφιλία τύπου Α ή Β, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλώσετε αυξημένη αιμορραγία.
- **Νόσος Οστών (οστεονέκρωση):** Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού).
- **Λοίμωξη:** Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας

Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτή τη λίστα, ή εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Πολύ Συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 σε σύνολο 10 ατόμων):

- Διάρροια

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε σύνολο 10 ατόμων):

- Εξάνθημα.
- Αέρια.
- Αίσθημα αδιαθεσίας.
- Χαμηλός αριθμός συγκεκριμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμούν τις λοιμώξεις (ουδετερόφιλα).
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα από έναν αιματολογικό έλεγχο που μετρά τη λειτουργία του μυϊκού ιστού.

Όχι Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε σύνολο 100 ατόμων):

- Αδιαθεσία.
- Παγκρεατίτιδα. Τα σημεία συμπεριλαμβάνουν δυνατούς πόνους στο στομάχι σας, οι οποίοι εξαπλώνονται στην πλάτη σας.
- Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο σχήμα του σώματος, εξαιτίας μεταβολών στην κατανομή του σωματικού λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο, αύξηση λίπους στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά) και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση μαστού και εναποθέσεις λίπους στο οπίσθιο τμήμα του λαιμού («buffalo hump»). Το αίτιο και τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων δεν είναι, προς το παρόν, γνωστά.

Σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1σε σύνολο 1000 ατόμων):

- Κίτρινο δέρμα ή μάτια. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι προβλήματος στο συκώτι όπως ηπατίτιδα ή ίκτερος.
- Σοβαρή μορφή εξανθήματος (πολύμορφο ερύθημα).
- Πρήξιμο στην κοιλιά.
- Υψηλό σάκχαρο στο αίμα (διαβήτης) ή διαβήτης που επιδεινώνεται.
- Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές και προκάλεσαν εκφύλιση μυός (ραβδομυόλυση).

Άλλες Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επίσης εκδηλώθηκαν:

- Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση γαλακτικού οξέος και σακχάρου του αίματος, υπερλιπιδαιμία (αύξηση λιπιδίων στο αίμα) και αντοχή στην ινσουλίνη.
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- Πνευμονική νόσος (πνευμονία).
- Περιστατικά σακχαρώδους διαβήτη ή υψηλή τιμή γλυκόζης στο αίμα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία ή άλλο αναστολέα πρωτεάσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά

Περίπου 400 παιδιά (ηλικίας 0 έως 13 ετών) έλαβαν Viracept σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Η διάρροια είναι η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται συχνότερα σε παιδιά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν μόνο σπάνια ως αποτέλεσμα τη διακοπή λήψης του Viracept.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRACEPT

- Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα και το κουτί.
- Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C.
- Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.
- Το έτοιμο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί για μέχρι 6 ώρες σε ψυγείο

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το VIRACEPT:

- Η δραστική ουσία του Viracept είναι η νελφίναβιρη. Κάθε γραμμάριο πόσιμης κόνεως περιέχει ποσότητα nelfinavir mesilate που αντιστοιχεί σε 50 mg nelfinavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαλτοδεξτρίνη, μονόξινο φωσφορικό κάλιο, κροσποβιδόνη, υδροξυπροπυλική μεθυλική κυτταρίνη, ασπαρτάμη (E951), παλμιτική σακχαρόζη και φυσικό και τεχνητό βελτιωτικό γεύσης.

Εμφάνιση του VIRACEPT και περιεχόμενο της συσκευασίας:

Το Viracept πόσιμη κόνις 50 mg/g είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις. Διατίθεται σε πλαστικές φιάλες με πλαστικά πώματα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 144 g κόνεως και διατίθεται με δοσιμετρικό κοχλιάριο του 1 g (λευκό) και δοσιμετρικό κοχλιάριο των 5 g (μπλε).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

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 -6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366060

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Viracept 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Nelfinavir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Viracept και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Viracept
3. Πώς να πάρετε το Viracept
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Viracept
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VIRACEPT ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τι είναι το Viracept

Το Viracept περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται νελφίναβιρ, το οποίο είναι ένας «αναστολέας πρωτεάσης». Αυτό ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «αντικαταστάτες».

Που χρησιμοποιείται το Viracept

Το Viracept χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα «αντικαταστάτες» φάρμακα ώστε να:

- Δράσει ενάντια στον ιό Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV). Βοηθάει στη μείωση του αριθμού των σωματιδίων του HIV στο αίμα σας.
- Αυξάνουν τον αριθμό ορισμένων κυττάρων στο αίμα σας τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση της λοίμωξης. Αυτά ονομάζονται CD4 λευκοκύτταρα. Αυτά μειώνονται ιδιαίτερα σε αριθμό όταν έχετε λοίμωξη HIV. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για πολλούς τύπους λοιμώξεων.

Το Viracept δεν είναι θεραπεία για λοίμωξη HIV. Πιθανόν να συνεχίσετε να έχετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους εξαιτίας του HIV. Η θεραπεία με Viracept δεν σας εμποδίζει να μεταδίδετε HIV στους άλλους με την επαφή με αίμα ή σεξουαλική επαφή. Επομένως, όταν παίρνετε το Viracept, θα πρέπει να παίρνετε τις κατάλληλες προφυλάξεις ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού στους άλλους.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VIRACEPT

Μην πάρετε το VIRACEPT εάν:

- Έχετε αλλεργία στη νελφίναβιρ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό (παρατίθενται στην παράγραφο 6 «Λοιπές πληροφορίες»)
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται στο πρώτο μέρος της παραγράφου 2 «Λήψη άλλων φαρμάκων», «Μην πάρετε το Viracept»

Μην πάρετε το Viracept εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται σε εσάς.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το VIRACEPT:

Να ελέγχετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Viracept εάν:

- Έχετε πρόβλημα στο συκώτι.
- Έχετε υψηλό σάκχαρο στο αίμα (διαβήτης).
- Έχετε σπάνιο πρόβλημα στο αίμα που συμβαίνει στις οικογένειες το οποίο ονομάζεται «αιμοφιλία».
- Έχετε νόσο στο συκώτι που προέρχεται από την ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να κάνετε συχνές αιματολογικούς ελέγχους

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται σε εσάς, ή δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Ασθενείς με ηπατική νόσο:

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς παράγοντες, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου.

Σωματικό Λίπος

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο σχήμα του σώματος, εξαιτίας μεταβολών στην κατανομή του σωματικού λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο, αύξηση λίπους στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά) και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση μαστού και εναποθέσεις λίπους στο οπίσθιο τμήμα του λαιμού («buffalo hump»). Το αίτιο και τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων δεν είναι προς το παρόν γνωστά. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο σωματικό λίπος.

Σημεία προηγούμενων λοιμώξεων

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Ανακατανομή, συσσώρευση ή απώλεια του σωματικού λίπους μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο σωματικό λίπος.

Νόσος Οστών (οστεονέκρωση)

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γόφο, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό συμβαίνει διότι το Viracept μπορεί να επηρεάσει τη δράση ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Viracept.

Μην πάρετε το Viracept και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα από ερυσίβη όπως cabergoline, εργοταμίνη ή λισουρίδη (για τη νόσο Parkinson ή ημικρανία)
- Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για βελτίωση της διάθεσής σας)
- Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- Τερφεναδίνη ή αστεμιζόλη (χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία αλλεργίας)
- Πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για ψυχιατρικά προβλήματα)
- Αμιωδαρόνη ή κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού χτύπου της καρδιάς).
- Φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη (για σπασμούς ή επιληψία)
- Τριαζολάμη ή από στόματος μιδαζολάμη (χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους ή να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε).
- Σισαπρίδη (για καούρες ή προβλήματα του πεπτικού σας συστήματος)
- Ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία έλκους στομάχου)
- Alfuzosin (για καλοήγη υπερπλασία προστάτη (ΚΥΠ))
- Σιλδεναφίλη (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ))
- Σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)

Μην πάρετε το Viracept και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν κάποιο από αυτά ισχύει σε εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, συζητήστε το με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viracept.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Άλλα φάρμακα για λοίμωξη HIV όπως π.χ. ροτοναβίρη, ινδιναβίρη, σακουϊναβίρη, delavirdine).
- Από στόματος αντισυλληπτικά (το χάπι). Το Viracept μπορεί να επηρεάσει τη δράση του χαπιού, επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείτε άλλες μεθόδους αντισύλληψης (όπως προφυλακτικά) ενώ λαμβάνετε το Viracept.
- Ανοστολείς διαύλων ασβεστίου όπως bepridil (για καρδιολογικά προβλήματα).
- Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως τακρόλιμους ή κυκλοσπορίνη
- Φάρμακα τα οποία μειώνουν το οξύ του στομάχου, όπως λανσοπραζόλη
- Φλουτικαζόνη (για την αλλεργική ρινίτιδα)
- Φαινυτοΐνη (για σπασμούς ή επιληψία)
- Μεθαδόνη (για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σιλδεναφίλη (για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
- Tadalafil (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
- Vardenafil (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ), για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
- Κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- Ριφαμπουτίνη, ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- Μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση ή διαζεπάμη (για το άγχος ή για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε)
- Φλουοξετίνη, παροξετίνη, ιμιπραμίνη και αμιτριπτυλίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- Ατορβαστατίνη ή άλλες στατίνες (χρησιμοποιούνται για να ελαττώσουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα)
- Σαλμετερόλη (για το άσθμα ή για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ))
- Βαρφαρίνη (για τη μείωση της πιθανότητας θρόμβωσης του αίματος στο σώμα σας)
- Κολχικίνη (για έξαρση ουρικής αρθρίτιδας ή για Μεσογειακό πυρετό)
- Bosentan (για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ))

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε σίγουροι, συζητήστε το με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viracept.

Λήψη του VIRACEPT με τροφές και ποτά:

Να λαμβάνετε το Viracept μαζί με ένα γεύμα. Αυτό θα βοηθήσει το σώμα σας να αποκτήσει πλήρες όφελος από το φάρμακο.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

- Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Viracept αν είστε έγκυος ή αν πρόκειται να μείνετε έγκυος
- Να μην θηλάζετε ενώ παίρνετε το Viracept διότι ο HIV μπορεί να περάσει στο μωρό.
- Το Viracept μπορεί να επηρεάσει τη δράση των αντισυλληπτικών χαπιών, επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείτε άλλες μεθόδους αντισύλληψης (όπως προφυλακτικά) ενώ λαμβάνετε το Viracept.
- Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών:

Το Viracept δεν είναι πιθανό να σας επηρεάσει στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VIRACEPT

Να παίρνετε πάντοτε το Viracept αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, να ελέγξετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Οι συνήθεις δόσεις περιγράφονται παρακάτω. Ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης, ώστε να ωφεληθείτε πλήρως από το Viracept.

Το δισκίο Viracept πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα. Θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να λαμβάνονται με ένα γεύμα. Σε ενήλικες ή παιδιά που δεν μπορούν να πάρουν δισκία, Τα δισκία VIRACEPT μπορούν να αναμιχθούν με νερό και να λαμβάνονται ως εξής:

- Τοποθετήστε τα δισκία σε μισό φλιτζάνι νερό και ανακατέψτε με ένα κουτάλι.
- Αφού διασπείρετε το δισκίο, ανακατέψτε καλά το θολό μπλε υγρό και να το λάβετε αμέσως,
- Ξεπλύνετε το ποτήρι με μισό φλιτζάνι νερό και καταπιείτε την έκπλυση για να εξασφαλίσετε ότι λάβατε ολόκληρη τη δόση.

Δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το VIRACEPT όξινες τροφές ή χυμός (π.χ. πορτοκαλάδα, χυμός μήλου ή σάλτσα μήλου), διότι ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πικρή γεύση.

Εναλλακτικά, η πόσιμη κόνις Viracept 50 mg/g μπορεί να χορηγηθεί αντ' αυτού. Ένα θέλετε να λάβετε την κόνι αντ' αυτού, παρακαλείστε να δείτε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για το Viracept πόσιμη κόνις 50 mg/g.

Παίρνοντας αυτό το φάρμακο

- **Να λαμβάνετε το Viracept μαζί με ένα γεύμα. Αυτό θα βοηθήσει το σώμα σας να αποκτήσει πλήρες όφελος από το φάρμακο.**
- Να παίρνετε όλες τις δόσεις τη σωστή ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα βοηθήσει το φάρμακο να δράσει καλύτερα.
- Μην διακόψετε το φάρμακο χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Πόσο να πάρετε

Ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα από 13 ετών

Το δισκία Viracept μπορούν να ληφθούν είτε δύο ή τρεις φορές ημερησίως μαζί με ένα γεύμα. Ο παρακάτω Πίνακας 1 δείχνει τις συνήθεις δόσεις:

Πίνακας 1

Δόση για χορήγηση σε ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα από 13 ετών		
Πόσο συχνά το παίρνετε	Αριθμός δισκίων	Πόσο παίρνετε κάθε φορά (σε mg)
Δύο φορές ημερησίως	5	1250 g
Τρεις φορές ημερησίως	3	750 g

Για παιδιά ηλικίας 3-13 ετών

Για παιδιά ηλικίας 3-13 ετών, η συνιστώμενη δόση της κόνεως Viracept βασίζεται στο σωματικό τους βάρος. Προσεκτικά παρακολουθεί την αύξηση βάρους του παιδιού σας για να εξασφαλίσετε ότι λαμβάνεται η κατάλληλη συνολική ημερήσια δόση.

- Όταν το παιδί σας ζυγίζει 18 κιλά ή περισσότερο, μπορείτε να του δώσετε τα δισκία είτε δύο είτε τρεις φορές την ημέρα.
- Όταν το παιδί σας ζυγίζει 18 κιλά ή λιγότερο, θα πρέπει να πάρει τα δισκία τρεις φορές την ημέρα

Οι διαφορετικοί τρόποι φαίνονται παρακάτω σε διαφορετικούς.

- **Πίνακας 2:** εάν δώσετε το φάρμακο **δύο φορές την ημέρα** (για παιδιά που ζυγίζουν 18 κιλά ή περισσότερο), θα δώσετε 50-55 mg νελφίναβιρης κάθε φορά για κάθε kg σωματικού βάρους.
- **Πίνακας 3** εάν δώσετε το φάρμακο **τρεις φορές την ημέρα**, θα δώσετε 25-35 mg νελφίναβιρης κάθε φορά για κάθε kg σωματικού βάρους, **με εξαίρεση τα παιδιά που ζυγίζουν από 10,5 έως 12 κιλά, από 12 έως 14 κιλά και από 18 έως 22 kg**. Αυτά τα παιδιά θα λαμβάνουν διαφορετικό αριθμό δισκίων με κάθε γεύμα. Ο πίνακας δείχνει επίσης το συνιστώμενο συνολικό αριθμό των δισκίων VIRACEPT που θα πρέπει να λαμβάνουν τα παιδιά κάθε μέρα με βάση το βάρος τους.

Πίνακας 2

Δόση για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3-13 που ζυγίζουν περισσότερο από 18 kg*	
Βάρος σώματος του παιδιού σας	Αριθμός δισκίων
18 έως 22 kg	4
περισσότερα από 22 kg	5

Πίνακας 3

Δόση που χορηγείται τρεις φορές την ημέρα σε παιδιά ηλικίας 3 έως 13				
Σωματικό Βάρος του ασθενούς σε kg	Συνιστώμενος αριθμός δισκίων σε κάθε γεύμα			Συνολικός αριθμός δισκίων ανά ημέρα
	Αριθμός δισκίων στο πρωίνο	Αριθμός δισκίων στο γεύμα	Αριθμός δισκίων στο δείπνο	
7.5 έως 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 έως 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 έως 12 kg*	2	1	1	4
12 έως 14 kg*	2	1	2	5
14 έως 16 kg	2	2	2	6
16 έως 18 kg	2	2	2	6
18 έως 22 kg*	3	2	2	7
άνω των 22 kg	3	3	3	9

* Σε παιδιά σε αυτά τα κιλά θα δοθεί μονός αριθμός δισκίων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ιολογικές και ανοσολογικές ανταποκρίσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται ώστε να διασφαλιστεί ότι σε αυτά τα παιδιά θα επιτευχθεί ανταπόκριση στη θεραπεία.

Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνεται ο σωστός αριθμός δισκίων σε κάθε δόση. Θα πρέπει να παρακολουθείτε το παιδί σας ώστε να εξασφαλιστεί ότι λαμβάνεται ο συνιστώμενος αριθμός των δισκίων σε κάθε δόση με τα γεύματα, για κάθε κατηγορία βάρους.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση VIRACEPT από την κανονική:

Αν πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα Viracept από αυτή που θα έπρεπε, επικοινωνήστε με το γιατρό ή φαρμακοποιό ή να πάτε στο νοσοκομείο αμέσως. Μεταξύ άλλων συμπτωμάτων, πολύ μεγάλες δόσεις Viracept θα μπορούσαν να σας προκαλέσουν προβλήματα στον καρδιακό ρυθμό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το VIRACEPT

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρετε την επόμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε.

- Εντούτοις, εάν πλησιάζει η ώρα να πάρετε την επόμενη δόση, να παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε τη διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το VIRACEPT

Μην διακόψετε το φάρμακο χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.. Να παίρνετε όλες τις δόσεις τη σωστή ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα βοηθήσει το φάρμακο να δράσει καλύτερα.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Viracept μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας άμεσα εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Αλλεργικές αντιδράσεις.** Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό, φαγούρα, πρήξιμο του προσώπου και δερματικά εξανθήματα που μπορεί μερικές φορές να σχηματίσουν φουσκάλες.
- **Αυξημένη αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία:** Εάν έχετε αιμορροφιλία τύπου A και B, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλώσετε αυξημένη αιμορραγία.

- **Νόσος Οστών (οστεονέκρωση):** Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού).
- **Λοίμωξη:** Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας
Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτή τη λίστα, ή εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Πολύ Συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 σε σύνολο 10 ατόμων):

- Διάρροια

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε σύνολο 10 ατόμων):

- Εξάνθημα.
- Αέρια.
- Αίσθημα αδιαθεσίας.
- Χαμηλός αριθμός συγκεκριμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμούν τις λοιμώξεις (ουδετερόφιλα).
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα από έναν αιματολογικό έλεγχο που μετρά τη λειτουργία του μυϊκού ιστού.

Όχι Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε σύνολο 100 ατόμων):

- Αδιαθεσία.
- Παγκρεατίτιδα. Τα σημεία συμπεριλαμβάνουν δυνατούς πόνους στο στομάχι σας, οι οποίοι εξαπλώνονται στην πλάτη σας.
- Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο σχήμα του σώματος, εξαιτίας μεταβολών στην κατανομή του σωματικού λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο, αύξηση λίπους στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά) και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση μαστού και εναποθέσεις λίπους στο οπίσθιο τμήμα του λαιμού («buffalo hump»). Το αίτιο και τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων δεν είναι, προς το παρόν, γνωστά.

Σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε σύνολο 1000 ατόμων):

- Κίτρινο δέρμα ή μάτια. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι προβλήματος στο συκώτι όπως ηπατίτιδα ή ίκτερος.
- Σοβαρή μορφή εξανθήματος (πολύμορφο ερύθημα).
- Πρήξιμο στην κοιλιά.
- Υψηλό σάκχαρο στο αίμα (διαβήτης) ή διαβήτης που επιδεινώνεται.
- Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές και προκάλεσαν εκφύλιση μυός (ραβδομυόλυση).

Άλλες Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επίσης εκδηλώθηκαν:

- Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση γαλακτικού οξέος και σακχάρου του αίματος, υπερλιπιδαιμία (αύξηση λιπιδίων στο αίμα) και αντοχή στην ινσουλίνη.
- Χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- Πνευμονική νόσος (πνευμονία).
- Περιστατικά σακχαρώδους διαβήτη ή υψηλή τιμή γλυκόζης στο αίμα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία ή άλλο αναστολέα πρωτεάσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά

Περίπου 400 παιδιά (ηλικίας 0 έως 13 ετών) έλαβαν Viracept σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Η διάρροια είναι η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται συχνότερα σε παιδιά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν μόνο σπάνια ως αποτέλεσμα τη διακοπή λήψης του Viracept.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VIRACEPT

- Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα και το κουτί.
- Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C.
- Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το VIRACEPT:

- Η δραστική ουσία του Viracept είναι η νελφινάβη. Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg νελφινάβης.
- Τα άλλα συστατικά είναι πυριτικό ασβέστιο, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, ινδικοκαρμίνιο (E132) ως σκόνη, υπρομελλόζη και τριoxική γλυκερόλη.

Εμφάνιση του VIRACEPT και περιεχόμενο της συσκευασίας:

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Viracept διατίθενται σε πλαστικές φιάλες με πλαστικά πώματα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 270 ή 300 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην είναι διαθέσιμα και τα δύο μεγέθη συσκευασίας

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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 177380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Deepharm 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 Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 25 72 00

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ