

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

VIRACEPT 50 mg/g belsőleges por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A tartály 144 g belsőleges port tartalmaz. A belsőleges por 50 mg nelfinavirnek megfelelő nelfinavir-mezilátot tartalmaz grammonként.

Segédanyagok:

- Szacharóz-palmitátot tartalmaz: a belsőleges por grammonként 10,0 mg-ot tartalmaz. 10,0 mg szacharóz-palmitát, amely egy észter, teljesen hidrolizált állapotában elméletileg maximum 5,9 mg szacharóznak felel meg.
- Aszpartámot tartalmaz (E951): a belsőleges por 20,0 mg aszpartámot tartalmaz grammonként.
- Káliumot tartalmaz: a belsőleges por 50,0 mg dikálium-hidrogén-foszfátot tartalmaz grammonként, amely 22,5 mg káliumnak felel meg.

Lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges por.

Fehér vagy csaknem fehér színű amorf por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VIRACEPT humán immundeficiencia vírus (HIV-1) által fertőzött felnőttek, serdülők, és 3 éves, ill. ennél idősebb gyermekek kezelésére javallt, más antiretrovirális szerekkel kombinálva.

Proteázgátlóval (PI) már kezelt betegeken a nelfinavir terápia választásának az egyéni vírusrezisztencia teszten és a korábbi kezelési tapasztalatokon kell alapulnia.

Lásd 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A VIRACEPT terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvos végezze.

A VIRACEPT-et szájon át kell alkalmazni, és a belsőleges port mindig étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pontot).

13 évesnél idősebb betegek: a VIRACEPT 250 mg tabletta felnőtteknek és idősebb gyermekeknek ajánlott (lásd VIRACEPT 250 mg tabletta alkalmazási előírását). A VIRACEPT 50 mg/g belsőleges por ajánlott adagja azoknak a betegeknél, akik a tablettát nem tudják lenyelni, **1250 mg naponta kétszer, vagy 750 mg naponta háromszor**. Minden 13 évesnél idősebb betegnek **vagy** a kék 5 g-os adagolókanállal az ötös jelig töltve naponta kétszer, **vagy** a hármass jelig töltve naponta háromszor kell adni. A naponta kétszeri és háromszori adagolást elsősorban olyan betegeknél hasonlították össze, akik még nem kaptak proteázgátlót (lásd 5.1 pont).

3 – 13 éves betegek: gyermekeknek az ajánlott kezdő adag **50 - 55 mg/ttkg naponta kétszer**, vagy **25 - 35 mg/ttkg naponta háromszor**. Azoknak a gyermekeknek, akik a tablettát le tudják nyelni, a belsőleges por helyett a VIRACEPT tablettá adható (lásd VIRACEPT tablettá alkalmazási előírását).

A VIRACEPT belsőleges por ajánlott adagjai **3 – 13 éves gyermekeknek naponta kétszer a fehér 1 grammos és kék 5 grammos adagolókanál kombinációját alkalmazva**, az alábbi táblázatban láthatók. Az orvos hívja fel a beteg figyelmét arra, hogy a másik adagolókanál nyelével le kell simítani a felesleges mennyiséget, hogy a por felszíne sima legyen.

A 3-13 éves betegek részére naponta kétszer szükséges adag			
A beteg testtömege kg-ban	Kék adagoló kanál 5 gramm	Fehér adagoló kanál 1 gramm	Az adagonkénti por grammja
7,5-8,5 kg	1	plusz 3	8 g
8,5-10,5 kg	2	-	10 g
10,5-12 kg	2	plusz 2	12 g
12-14 kg	2	plusz 4	14 g
14-16 kg	3	plusz 1	16 g
16-18 kg	3	plusz 3	18 g
18-22 kg	4	plusz 1	21 g
22 kg fölött	5	-	25 g

A VIRACEPT belsőleges por adagjai **3 – 13 éves gyermekeknek naponta háromszor a fehér 1 grammos és a kék 5 grammos adagolókanál kombinációját alkalmazva**, az alábbi táblázatban láthatók. Az orvos hívja fel a beteg figyelmét arra, hogy a másik adagolókanál nyelével le kell simítani a felesleges mennyiséget, hogy a por felszíne sima legyen.

A 3-13 éves betegek részére naponta háromszor szükséges adag			
<u>A beteg testtömege</u> <u>kg-ban</u>	<u>Kék adagolókanál</u> <u>5 gramm</u>	<u>Fehér adagolókanál</u> <u>1 gramm</u>	<u>Az adagonkénti por</u> <u>grammja</u>
7,5-8,5 kg	1		5 g
8,5-10,5 kg	1	plusz 1	6 g
10,5-12 kg	1	plusz 2	7 g
12-14 kg	1	plusz 3	8 g
14-16 kg	2	plusz	10 g
16-18 kg	2	plusz 1	11 g
18-22 kg	2	plusz 3	13 g
22 kg fölött	3		15 g

A belsőleges por keverhető kis mennyiségű vízzel, tejjel, tápszerrel, szójaalapú tápszerrel, szójatejjel, táplálék-kiegészítőkkel vagy pudinggal. Az egész dózis bevétele érdekében összekeverés után a teljes mennyiséget be kell venni. Ha a keverék nem kerül azonnal bevitelre, akkor azt hűtve kell tárolni, de a tárolási ideje nem lépheti túl a 6 órát. A VIRACEPT savas étellel vagy itallal (pl.: narancslé, almalé vagy almászós) történő összekeverése nem ajánlott, mert az összekeverés keserű ízt eredményezhet.

A VIRACEPT belsőleges port nem szabad az eredeti tartályban vízzel összekeverni.

Vese- és májkárosodás: vesekárosodásban szenvedő HIV-pozitív betegekre vonatkozó adatok nincsenek, ezért speciális adagolási előírások nem adhatók (lásd 4.4 pont). A nelfinavir elsősorban a májban metabolizálódik és eliminálódik. Nincsen elegendő májkárosodásban szenvedő betegre vonatkozó adat, ezért speciális adagolási előírások nem adhatók (lásd 5.2 pont). Vese- vagy májkárosodott betegeknél a VIRACEPT csak gondos odafigyelés mellett adagolható.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadása szűk terápiás szélességű szerekkel és olyanokkal, melyek szubsztrátjai a CYP 3A4 enzimnek [pl. terfenadin, asztemizol, cizaprid, amiodaron, kinidin, pimoizid, triazolam, szájon át alkalmazott midazolám (parenterálisan adott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetés, lásd 4.5 pont) ergot-származékok, lovasztatin és szimvasztatin, alfuzozin és pulmonális artériás hipertensio kezelésére alkalmazott szildenafil (erektilis diszfunkcióban szenvedő beteg kezelésére adott szildenafilra és más PDE-5 gátlókra vonatkozólag lásd 4.5 pont)].

Erős CYP3A induktorok (pl. rifampicin, fenobarbitál és karbamazepin) csökkenthetik a nelfinavir plazmakoncentrációját.

A nelfinavir expozíciójának csökkenése miatt rifampicinnel történő együttadása ellenjavallt.

Az orvos nem alkalmazhat erős CYP3A-induktorokat Viracept-tel kombinálva, és meg kell fontolnia alternatív gyógyszerek alkalmazását a VIRACEPT-tel kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

Nelfinavirt szedő betegek nem kaphatnak olyan készítményeket, melyek orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmaznak, mert együttadásukkor fennáll a nelfinavir plazmakoncentráció és a klinikai hatás csökkenésének kockázata (lásd 4.5 pontot).

A VIRACEPT nem adható együtt omeprazollal a nelfinavir és aktív metabolitja, az M8 (terc-butil-hidroxi-nelfinavir) expozíciójának csökkenése miatt. Ez a virológiai válasz csökkenéséhez és a VIRACEPT-tel szembeni lehetséges rezisztenciához vezethet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a VIRACEPT nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak fertőzések vagy más betegségek a HIV-betegség következtében. Arról is tájékoztatást kell adni, hogy a VIRACEPT nem csökkenti a HIV-betegség átadásának veszélyét szexuális érintkezés vagy vér útján.

Immun-reaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót jellemzően a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Májbetegség: A nelfinavir biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták súlyos májbetegségben szenvedő betegeken. Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegekben kombinált antiretrovirális kezelés alkalmazása esetén fokozott a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű, májat érintő mellékhatás kialakulásának veszélye. Hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén figyelembe kell venni ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is.

Azoknak a betegeknél, akiknek már meglévő májbetegségük van, ideértve a krónikus aktív hepatitis B-t is, nagyobb az esélyük arra, hogy a májfunkciójuk kórossá váljon a kombinált antiretrovirális kezelés során, ezért a szokásos gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell tartani őket. Ha ezen betegek esetében a májbetegség romlása bekövetkezik, megfontolandó a kezelés megszakítása vagy abbahagyása. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a nelfinavir alkalmazását nem vizsgálták. Ilyen vizsgálatok hiányában a nelfinavir és/vagy a májenzim-szintek lehetséges megemelkedése miatt óvatosan kell eljárni.

A VIRACEPT nem adható együtt kolhicinnel májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Osteonecrosis: Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket jellemzően előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek, forduljanak orvoshoz,

Vesekárosodás: mivel a nelfinavir erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel valószínűleg nem távolítható el. Emiatt különleges óvintézkedések, vagy az adagolás megváltoztatása ilyen betegek esetén nem szükséges.

A VIRACEPT nem adható együtt kolhicinnel vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

Diabetes mellitus és hyperglykaemia: proteázgátlók alkalmazásakor a betegeknél újonnan kialakult diabetes mellitus, hyperglykaemia, vagy a már fennálló diabetes mellitus súlyosbodását jelentették. Ezek közül néhány alkalommal a hyperglykaemia súlyos volt és egyes esetekben ketoacidózissal szövődött. Sok betegnek egyidejűleg más betegsége is volt, amelyek közül néhány olyan gyógyszeres terápiát igényelt, melyet összefüggésbe hoztak a diabetes, ill. a hyperglykaemia kialakulásával.

Hemofiliás betegek: Proteázgátlóval kezelt, A és B típusú hemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg többek között spontán bőr haematomák és hemarthrosisok formájában. Voltak betegek, akiknek kiegészítő VIII. faktort kellett adni. A közölt esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újra elkezdtek. Oki összefüggést feltételeznek, bár a hatásmechanizmus nem ismert. A hemofiliás betegeket ezért tájékoztatni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés lehetősége.

Lipodystrophia: a kombinációs antiretrovirális terápia HIV-fertőzött betegeken a zsírszövet redistribúciójával (szerzett lipodystrophia) járhat együtt. Ennek késői következményei jelenleg nem ismertek. A folyamat mechanizmusa csak részben ismert. Kapcsolatot feltételeznek a visceralis lipomatosissal és a proteázgátlók (PI) illetve a lipoatrofiával és a nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátlók (NRTI) között. A lipodystrophia veszélye nagyobb bizonyos egyéni tényezők fennállása esetén, pl. idős kor, és gyógyszertől függő faktorok, pl. hosszabb időtartamú antiretrovirális kezelés és az ezzel együtt járó anyagcserezavarok esetén. Az orvosi vizsgálatnak ki kell terjednie a zsír-redistribúció fizikális jeleinek ellenőrzésére is. Esetleg mérni kell az éhomi szérum lipidszinteket és a vércukorszintet. A lipidzavarokat a klinikailag szokásos módon kell kezelni (lásd 4.8 pontot).

PDE-5 gátlók: VIRACEPT-kezelésben részesülő betegnél különösen óvatosan kell eljárni szildenafil, tadalafil vagy vardenafil erektilis diszfunkcióra történő felírása esetén. A VIRACEPT együttládása ezen gyógyszerekkel várhatóan növeli azok koncentrációját és olyan nemkívánatos hatásokat okozhat mint pl. hypotensio, ájulás, látászavar és elhúzódozó erekció (lásd 4.5 pont). Pulmonális artériás hypertensio kezelésére felírt szildenafil és VIRACEPT együttládása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

HMG-CoA redukázgátlók (sztatinok): HMG-CoA redukázgátlók kölcsönhatásba léphetnek a proteázgátlókkal, és növelhetik a myopathia veszélyét, beleértve a rhabdomyolysist is. Proteázgátlók együttládása lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal ellenjavallt. Egyéb HMG-CoA redukázgátlók is kölcsönhatásba léphetnek a proteázgátlókkal, és óvatosan kell alkalmazni őket.

Segédanyagok: A VIRACEPT belsőleges por édesítőszerként aszpartámot (E951) tartalmaz. Az aszpartámból fenilalanin keletkezhet, ezért fenilketonuriában szenvedő betegek számára nem ajánlott. A VIRACEPT belsőleges por káliumot tartalmaz.

A VIRACEPT belsőleges por szacharózt is tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

A segédanyagokról további információkért lásd 2 és 6.1 pontokat.

A VIRACEPT szalmeterollal történő együttládása nem javasolt. A kombináció növelheti a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események, köztük a QT-intervallum megnyúlás, palpitáció és sinus tachycardia kialakulásának kockázatát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nelfinavir elsősorban a citokróm P450 izoenzimein, a CYP3A-n és a CYP2C19-en keresztül metabolizálódik (lásd 5.2 pont). *In vitro* adatok alapján nem valószínű, hogy a nelfinavir a terápiás tartományba eső koncentrációkban más citokróm P450 izoenzimeket is gátol.

Kombinációja más gyógyszerekkel: óvatosan kell eljárni, amikor a VIRACEPT-et olyan szerekkel adják együtt, melyek induktori vagy gátlói és/vagy szubsztrátjai a CYP 3A4 enzimnek. Ilyen kombinációk alkalmazása esetén dózismódosításra lehet szükség (lásd 4.3 és 4.8 pont).

CYP3A4 szubsztrátok: Együttadása a következő szerekkel, melyek a CYP 3A4 szubsztrátjai és melyeknek kicsi a terápiás szélessége, ellenjavallt: terfenadin, asztemizol, ciszaprid, amiodaron, kinidin, ergot-származékok, pimoizid, szájon át adott midazolám, triazolám, alfuzozin és pulmonális artériás hipertensio kezelésére alkalmazott szildenafil (lásd 4.3 pont).

Egy proteázgátló és a szildenafil együttadása várhatóan lényegesen emeli a szildenafil-koncentrációt, ami a szildenafilal összefüggő nemkívánatos események, köztük a hypotensio, a látászavar és a priapismus gyakoribbá válását eredményezheti.

A CYP3A4 egyéb szubsztrátjainak dóziscsökkentésére vagy helyettesítésére lehet szükség (1. táblázat).

A nelfinavir és a flutikazon-propionát együttes adása növelheti a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját. Olyan alternatív szerek alkalmazása mérlegelendő, amelyek nem a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak, mint pl. beklometazon.

A trazodon és a nelfinavir együttes adása növelheti a trazodon plazmakoncentrációját, és megfontolandó a trazodon alacsonyabb dóziszú adagolása.

A nelfinavir és a szimvasztatin vagy a lovasztatin együttes adása a szimvasztatin vagy a lovasztatin plazmakoncentrációk jelentős növekedését okozhatja és ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Olyan alternatív szerek alkalmazása mérlegelendő, amelyek nem a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak, mint pl. a pravasztatin vagy a fluvasztatin. Egyéb HMG-CoA reduktázgátlók is kölcsönhatásba léphetnek a proteázgátlókkal, és óvatosan kell alkalmazni őket. A VIRACEPT szalmeterollal történő együttadása nem javasolt. A kombináció növelheti a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos hatások, köztük a QT-intervallum megnyúlás, palpitáció és sinus tachycardia kialakulásának kockázatát.

A VIRACEPT és a warfarin együttadása hatással lehet a warfarin koncentrációjára. A VIRACEPT-kezelés alatt, különösen a kezelés indításakor a nemzetközi normalizált arány (INR) gondos monitorozása javasolt.

Metabolikus enziminduktorok: A potens CYP3A4-induktorok (pl. a rifampicin, a fenobarbitál és a karbamazepin) csökkenthetik a nelfinavir plazmakoncentrációját, ezért együttes adásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Óvatosság szükséges olyan szerek együttadásakor, melyek indukálják a CYP 3A4-et. Lényegesen magasabb midazolám plazmakoncentráció várható, ha a midazolámot szájon át alkalmazzák, ezért nem adható együtt nelfinavirrel. Nelfinavirt parenterális midazolámmal csak intravénásan, szoros klinikai monitorozás mellett szabad egyidejűleg alkalmazni. Megfontolandó a midazolám adag módosítása, különösen akkor, ha egynél több midazolám adag kerül beadásra (1. táblázat).

Metabolikus enzimgátlók: A nelfinavir együttadása a CYP 2C19 gátlóival (pl. flukonazol, fluoxetin, paroxetin, lanzoprazol, imipramin, amitriptilin és diazepam), csökkentheti a nelfinavir fő aktív metabolitá történő átalakulását (M8, terc-butil-hidroxi-nelfinavir), ami együtt jár a nelfinavir plazmaszintjének emelkedésével (lásd 5.2 pontot). A korlátozott klinikai vizsgálati adatok e gyógyszerek és a nelfinavir együttadásáról arra utalnak, hogy a gyógyszer-kombinációk alkalmazása a biztonságosságot és hatásosságot klinikailag jelentős mértékben nem befolyásolja. Ilyen hatás azonban egyértelműen nem zárható ki.

Az 1. táblázatban a nelfinavir és olyan egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásai kerülnek feltüntetésre, amelyek jellemzik a nelfinavirnak az együtt adott gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatását, és az egyéb gyógyszereknek a nelfinavir farmakokinetikájára gyakorolt hatásait.

1. táblázat: Interakciók és javasolt dózisok együttadott gyógyszerek esetén

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
NRTI-k		
		Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem figyeltek meg a nelfinavir és a nukleozid analógok között. Jelenleg nem bizonyított, hogy a nelfinavirrel együtt adott zidovudin csökkent központi idegrendszeri hatékonysága a zidovudin plazmaszint ertve csökkenésének köszönhető. Mithogy a didanozint engyomorra javasolt bevenni a VIRACEPT-et étkezés közben 1 órával a didanozin után, vagy több mint 2 órával a didanozin előtt kell bevenni.
Proteásgátlók		
Egyetlen 500 mg-os ritonavir adag (6 napig naponta 3x 750 mg nelfinavir)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges
Naponta 2x 500 mg ritonavir 3 dózis (egyetlen 750 mg-os nelfinavir dózis)	A ritonavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 152%	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges
100 mg vagy 200 mg ritonavir naponta 2x (1250 mg nelfinavir naponta 2x reggeli beadás)	A ritonavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 20%	A ritonavir alacsony dózisa (100 vagy 200 mg naponta kétszer) között nem mutatkozott lényeges különbség a nelfinavir és az M8 AUC-értékeinek tekintetében.
100 mg vagy 200 mg ritonavir naponta 2x (1250 mg nelfinavir naponta 2x esti beadás)	A ritonavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 39% M8 metabolit AUC ↑ 86%	Ezen eredmények klinikai jelentőségét nem határozták meg.
Egyetlen 800 mg-os indinavir adag (7 napig 750 mg nelfinavir naponta 3x)	Indinavir AUC ↑ 51% Indinavir C _{max} ↔ A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Az indinavir + nelfinavir kombináció biztonságosságát nem állapították meg
800 mg indinavir 8 óránként 7 napig (egyetlen 750 mg-os nelfinavir adag)	Az indinavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 83%	

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Egyetlen 1200 mg-os szakinavir adag (4 napig 750 mg nelfinavir naponta 3x) 1200 mg szakinavir naponta 3x (egyetlen 750 mg-os nelfinavir adag)	Szakinavir AUC ↑ 392% A nelfinavir koncentrációját nem mérték A szakinavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 30%	
800 mg amprenavir naponta 3x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189% Nelfinavir AUC ↔	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges
Nem-nukleozid analóg reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)		
600 mg efavirenz naponta 1x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20%	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges
400 mg delavirdin naponta 3x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Delavirdin AUC ↓ 31% Nelfinavir AUC ↑ 107%	A kombináció biztonságosságát nem állapították meg, ez a kombináció nem ajánlott.
Nevirapin		A nevirapin és nelfinavir együttadásakor dózismódosítás nem szükséges.
Fertőzés ellenes szerek		
300 mg rifabutin naponta 1x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Rifabutin AUC ↑ 207% Nelfinavir AUC ↓ 32%	A rifabutin dózis napi 1x 150 mg-ra történő csökkentése szükséges, ha a naponta 3 x 750 mg vagy naponta 2 x 1250 mg nelfinavirt rifabutinnal adják együtt.
150 mg rifabutin naponta 1x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Rifabutin AUC ↑ 83% Nelfinavir AUC ↓ 23%	A rifabutin dózis napi 1x 150 mg-ra történő csökkentése szükséges, ha a naponta 3 x 750 mg vagy naponta 2 x 1250 mg nelfinavirt rifabutinnal adják együtt.
600 mg rifampicin naponta 1x 7 napig (750 mg nelfinavir 8 óránként 5-6 napig)	A rifampicin koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↓ 82%	Rifampicin nelfinavirral történő együttadása ellenjavallt.
Ketokonazol	A ketokonazol koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 35%	A nelfinavirt együtt adva egy erős CYP 3A gátlóval, pl. ketokonazzal, a nelfinavir plazma AUC 35%-kal emelkedett. A nelfinavir koncentrációjában bekövetkező változás klinikailag nem jelentős, így a nelfinavir és ketokonazol együttadásakor dózismódosítás nem szükséges
Orális fogamzásgátlók		
35 µg 17-α-etinil-ösztadiol 15 napig naponta 1x (750 mg nelfinavir 8 óránként 7 napig)	Etinil-ösztadiol AUC ↓ 47% A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Etinil-ösztadiol tartalmú orális fogamzásgátlók nelfinavirral nem adhatók együtt. Alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazása megfontolandó.

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
0,4 mg noretindron naponta 1x 15 napig (750 mg nelfinavir 8 óránként 7 napig)	Noretindron AUC ↓18% A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Noretindron tartalmú orális fogamzásgátlók nelfinavirral nem adhatók együtt. Alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazása megfontolandó.
HMG-CoA-reduktáz gátlók (sztatinok)		
		Mint hogy a HMG-CoA-reduktáz gátlók magas koncentrációi myopathiát és rhabdomyolysist is okozhatnak, ezeket a szereket nem szabad nelfinavirral együtt adni.
Szimvasztatin vagy lovasztatin (1250 mg nelfinavir naponta 2x)	Szimvasztatin AUC ↑ 505% A nelfinavir AUC ↔ koncentrációját nem mérték	A szimvasztatin vagy lovasztatin és nelfinavir kombináció ellenjavallt (lásd ellenjavallatok)
10 mg atorvasztatin naponta 1x (1250 mg nelfinavir naponta 2x)	Atorvasztatin AUC ↑ 74% A nelfinavir AUC koncentrációját nem mérték	Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP 3A4-től. Ha nelfinavirral együtt adják, a lehető legkisebb atorvasztatin adagot kell alkalmazni.
Pravasztatin, fluvasztatin, rozuvasztatin		A pravasztatin és a fluvasztatin metabolizmusa nem függ a CYP 3A4 enzimtől, ezért kölcsönhatásuk nelfinavirral nem várható. Ha HMG-CoA-reduktáz gátló kezelésre van szükség, pravasztatin vagy fluvasztatin nelfinavirral történő kombinációját ajánlott alkalmazni. Rozuvasztatin nelfinavirral együtt adható, de a betegeket monitorozni kell.
Antikonvulzív szerek		
300 mg fenitoin naponta 1x, 7 napig (1250 mg nelfinavir naponta 2x 14 napig)	Fenitoin AUC ↓29% Szabad fenitoin ↓28%	A nelfinavir dózismódosítása nem ajánlott. A nelfinavir csökkentheti a fenitoin AUC-jét, ezért a fenitoin-koncentrációt nelfinavirral történő együttadás esetén monitorozni kell.
Protonpumpa-gátlók		
20 mg omeprazol naponta 2x 4 napig 30 perccel a nelfinavir előtt beadva (1250 mg nelfinavir naponta 2x 4 napig)	Az omeprazol koncentrációt nem mérték Nelfinavir AUC ↓36% Nelfinavir C _{max} ↓37% Nelfinavir C _{min} ↓39% M8 metabolit AUC ↓92% M8 metabolit C _{max} ↓ 89% M8 metabolit C _{min} ↓ 75%	Az omeprazol nem adható együtt nelfinavirral. A gyomor pH-értékének növekedése esetén a nelfinavir felszívódása csökkenhet. Nelfinavir omeprazollal történő együttadása a virológiai válasz elmaradását okozhatja, ezért egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt. Óvatosan kell eljárni, ha a nelfinavirt egyéb protonpumpa-gátlókkal adják együtt.

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Nyugtatók/ szorongásoldók		
Midazolám	Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat nem végeztek a nelfinavir és a benzodiazepinek együttadása esetén.	A midazolámot jelentős mértékben a CYP3A4 metabolizálja. A nelfinavirrel történő együttadása a benzodiazepin-koncentrációjának nagymértékű emelkedését okozhatja. Más CYP3A4-gátlók adatai alapján a midazolám plazmakoncentrációja lényegesen magasabbnak várható, ha a midazolámot szájon át alkalmazzák. Ezért a nelfinavir nem adható együtt szájon át adott midazolámmal. Ha a nelfinavirt parenterális midazolámmal alkalmazzák egyidejűleg akkor azt csak intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között szabad végezni, ahol a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő szakorvosi ellátás biztosítható, ha légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio lép fel. Megfontolandó a midazolám adag módosítása, különösen akkor, ha egyenél több midazolám adag kerül beadásra.
H1-receptor antagonisták, 5-HT agonisták		
Terfenadin, asztemizol, cizaprid	A nelfinavir növeli a terfenadin plazmakoncentrációt. Hasonló kölcsönhatás valószínű asztemizollal és cizapriddal.	A nelfinavirt nem szabad együttadni terfenadinnal, asztemizollal vagy cizapriddal, mert fennáll a súlyos és/vagy életveszélyes szívritmuszavarok kialakulásának lehetősége.
Endothelin receptor-antagonisták		
Boszentán	Nem vizsgálták. Boszentán és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a boszentán plazmaszintjét.	Nelfinavirrel történő együttadáskor monitorozni kell a betegnél a boszentán tolerálhatóságát.
Fájdalomcsillapítás		
80 ± 21 mg metadon naponta 1x > 1 hónap (1250 mg nelfinavir naponta 2x 8 napig)	Metadon AUC ↓47%	Egy betegnél sem tapasztaltak megvonási tüneteket ebben a vizsgálatban. A farmakokinetikai változások miatt azonban várható, hogy néhány betegnél, akik ezt a kombinációt kapták, megvonási tünetek jelentkezhetnek és a metadon adagját emelni kell. A metadon AUC-je csökkenthet, amikor nelfinavirrel adják együtt, ezért a nelfinavirrel történő együttadás során a metadon adagja emelhető.

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Inhalációs/nazális szteroid		
Flutikazon	Flutikazon ↑	Flutikazon-propionát és VIRACEPT együttes adása növelheti a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját. Óvatosan alkalmazandó. Megfontolandó a flutikazon-propionát helyettesítése, pl. beklometazonnal, ami nem a CYP3A4-en keresztül metabolizálódik, különösen hosszú távú alkalmazás esetén.
Antidepresszánsok		
Trazodon	Trazodon ↑	VIRACEPT és trazodon együttes adása növelheti a trazodon plazmakoncentrációját. A kombinációt óvatosan kell alkalmazni, és megfontolandó a trazodon alacsonyabb dózisú adagolása.
PDE-5 gátlók pulmonális artériás hipertensio (PAH) kezelésére		
Tadalafil	Nem vizsgálták. Tadalafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a tadalafil plazmaszintjét.	Pulmonális artériás hipertensio kezelésére alkalmazott tadalafil és VIRACEPT együttadása nem javasolt.
Szildenafil	Nem vizsgálták. Szildenafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a sildenafil plazmaszintjét.	Szildenafil és VIRACEPT együttadása ellenjavallt (lásd ellenjavallatok).
PDE-5 gátlók erekciós diszfunkció (ED) kezelésére		
Tadalafil	Nem vizsgálták. Tadalafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a tadalafil plazmaszintjét.	Megnövekedett tadalafil-expozícióval társuló nemkívánatos eseményeket szorosabban monitorozza.
Szildenafil	Nem vizsgálták. Szildenafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a sildenafil plazmaszintjét.	A sildenafil kezdő adagja nem lépheti túl a 25 mg-ot 48 óra alatt. Megnövekedett sildenafil-expozícióval társuló nemkívánatos eseményeket szorosabban monitorozza.
Vardenafil	Nem vizsgálták. Vardenafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a vardenafil plazmaszintjét.	Megnövekedett vardenafil-expozícióval társuló nemkívánatos eseményeket szorosabban monitorozza.
Köszvényellenes készítmény		
Kolhicin	Nem vizsgálták. Kolhicin és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a kolhicin plazmaszintjét.	Normális vese- vagy májműködésű betegeknél a kolhicin adagjának csökkentése vagy a kolhicin-kezelés megszakítása javasolt, ha nelfinavir-kezelésre van szükség. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében kolhicin nem adható együtt nelfinavirrel (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Gyógyhatású készítmények		
Orbáncfű	A nelfinavir plazmakoncentrációja csökkenhet az orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) nevű gyógynövénnyel történő együttadás esetén. Az orbáncfű ugyanis indukálja a gyógyszert metabolizáló enzimeket és / vagy a transzport-fehérjéket.	Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket nem szabad nelfinavirral együtt adni. Ha a beteg már orbáncfűvet tartalmazó készítményt szed, akkor abba kell azt hagynia, és a beteg vírusszintjét és ha lehet, nelfinavir szintjét is meg kell határozni. A nelfinavir-szint emelkedhet az orbáncfű szedés abbahagyása után, ezért a nelfinavir dózisának változtatása szükséges lehet. Az orbáncfű indukáló hatása annak elhagyása után még legalább két hétig fennállhat.

↑ Emelkedést jelöl, ↓ Csökkenést jelöl, ↔ Minimális változást jelöl (< 10%)

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Kezeléssel kapcsolatos mellékhatások nem jelentkeztek a patkányokon végzett állatkísérletes reprodukív toxicitási vizsgálatokban olyan adagokban, amelyek a klinikai adagokkal előidézhető szisztémás vérszinthez hasonló vérszintet hoznak létre. Várandós nők körében csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. A VIRACEPT csak akkor adható várandós nőknek, ha a várható előny meghaladja a magzatra vonatkozó kockázatot.

Tanácsos, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák gyermeküket a HIV-fertőzés átadásának megelőzése érdekében. Szoptató patkányokon végzett vizsgálatokban a nelfinavir kiválasztódott az anyatejbe. Nincs elegendő információ arról, hogy a nelfinavir átjut-e a humán anyatejbe. Az anyákat VIRACEPT szedése esetén a szoptatás abbahagyására kell utasítani.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VIRACEPT nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A VIRACEPT 250 mg tabletta biztonságosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban tanulmányozták több mint 1300 betegen. Ezekben a vizsgálatokban résztvevő betegek többsége naponta háromszor 750 mg monoterápiában vagy nukleozid analógokkal kombinálva, ill. naponta kétszer 1250 mg nukleozid analógokkal kombinálva kapta a VIRACEPT-et. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások, melyeknek a nelfinavir alkalmazásával való összefüggése legalábbis lehetséges (vagyis mellékhatások) a következők: hasmenés, hányinger és bőrkíütés. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Mellékhatások a nelfinavirral végzett klinikai vizsgálatokban

A klinikai vizsgálatokban előfordult mellékhatásokat a 2. táblázat foglalja össze.

A lista tartalmazza azokat a jelentős laboratóriumi eltéréseket is, melyeket a nelfinavirral kapcsolatosan figyeltek meg (a 48. héten).

2. táblázat: Mellékhatások és jelentős laboratóriumi eltérések előfordulása a fázis II és fázis III vizsgálatokban (Nagyon gyakori $\geq 10\%$; gyakori $\geq 1\%$ és $< 10\%$)

Szervrendszer	Mellékhatás
A mellékhatás gyakorisága	
3. és 4. fokozatú	minden fokozat
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	hasmenés
Gyakori	émelygés, bélgázképződés
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	kiütés
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, neutropenia, emelkedett kreatininszint, foszfokinázszint, csökkent neutrofil-szám

Gyermekek és újszülöttek:

Gyermekgyógyászati vizsgálatokban (524 és 556 számú, PACTG 377/725 és PENTA-7 vizsgálat) összesen körülbelül 400 beteg részesült nelfinavir-kezelésben, maximum 96 hétig. A gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatás-profil hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltnál. Gyermekek esetében a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény a hasmenés volt. A leggyakrabban tapasztalt laboratóriumi eltérés a neutropenia és a leukopenia volt. Ezekben a vizsgálatokban nemkívánatos események miatt összesen a betegek kevesebb mint 13%-a szakította meg a kezelést.

Forgalomba hozatal követő tapasztalatok a nelfinavirral

A 4.8 pontban előzőleg nem említett, forgalomba hozatal után spontán jelentett súlyos és nem súlyos mellékhatások (ahol a nelfinavirt egyedüli proteázgátlóként vagy egyéb antiretrovirális terápiával kombinálva adták), melyeknél nem zárható ki az oki összefüggés a nelfinavirral, az alábbiakban kerülnek összefoglalásra. Minthogy ezek az adatok egy spontán mellékhatás bejelentő rendszerből származnak, a mellékhatások gyakorisága nem hitelesített.

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): túlérzékenységi reakciók, köztük bronchospasmus, láz, pruritus, arcödéma és kiütés, maculopapularis vagy bullosus dermatitis.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nem gyakori – ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): A kombinációs antiretrovirális terápia HIV-ferőzött betegeknél megváltoztatja a test zsírszöveteinek eloszlását (szerzett lipodystrophia), beleértve a perifériás és az arcon lévő subcután zsír mennyiségének csökkenését, az intraabdominális és viscerális zsír mennyiségének növekedését, az emlő hipertrófiáját és a dorsocervicalis zsírfelhalmozódást (lipohypertrophia, bölény púp).

Ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): újonnan kialakult diabetes mellitus vagy a fennálló diabetes mellitus súlyosbodása.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): hányás, pancreatitis / emelkedett amilázszint.

Ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): haspuffadás.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, emelkedett májenzimszintek és sárgaság a nelfinavir és egyéb antiretrovirális vegyület kombinációjakor.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): emelkedett CPK, myalgia, myositis és rhabdomyolysis fordult elő proteázgátlókkal, különösen nukleozid analógokkal kombinációban adva.

Érbetegségek és tünetek:

Ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): fokozott spontán vérzés hemofiliás betegeknél.

A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nagyon ritka ($\leq 0,01\%$), beleértve az egyedülálló beszámolókat is: erythema multiforme.

Gyermekgyógyászati populáció:

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során további mellékhatásokat is jelentettek, amelyek alább felsorolásra kerülnek. Mivel ezek az adatok egy spontán mellékhatás jelentő rendszerből származnak, a következő mellékhatások gyakorisága nem ismert: hypertriglyceridaemia, anémia, a vér emelkedett tejsavszintje, pneumonia.

Osteonecrosisos esetekről számoltak be különösen a szokásos, ismert rizikófaktorokkal rendelkező betegek és előrehaladott HIV-betegségben szenvedők esetében vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesülteknél. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinációs antiretrovirális terápia olyan anyagszerezzavarokkal járt együtt, mint trigliceridszint-emelkedés, koleszterinszint-emelkedés, inzulin rezisztencia, hyperglykaemia és hyperlactataemia. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pontot).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Nincs tapasztalat a VIRACEPT akut túlادagolásával emberen. Specifikus antidotum nincs a nelfinavir túlادagolása esetén. Ha szükséges, a fel nem szívódott gyógyszer hánytatással vagy gyomormosással eltávolítható. A fel nem szívódott gyógyszer eltávolítása céljából aktív szén is adható. Minthogy a nelfinavir nagymértékben kötődik fehérjékhez, nem valószínű, hogy a szer a vérből dialízissel eltávolítható.

A nelfinavir túlادagolás elméletileg együtt járhat a QT-idő megnyúlásával az EKG-n (lásd 5.3 pontot is). A túlادagolt betegek megfigyelése indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: közvetlenül ható vírusellenes szerek, ATC kód: J05A E04.

Hatásmechanizmus: a HIV-proteáz egy enzim, mely a virális poliprotein prekursorok proteolitikus hasításához szükséges. Ezekből keletkeznek a fertőzőképes HIV-ben található fehérjék. E virális poliproteinek hasítása elengedhetetlen a fertőző vírus éréséhez. A nelfinavir reverzibilisen kötődik a HIV-proteáz aktív centrumához és így meggátolja a poliproteinek hasadását, amelynek eredményeként éretlen, nem-fertőző vírusrészecskék képződnek.

Antivirális hatás in vitro: a nelfinavir antivirális aktivitását *in vitro* bizonyították mind akut, mind krónikus HIV fertőzések esetén lymphoblast sejtvonalakon, a perifériás vérben található lymphocytákon és monocytákon / makrofágokon. A nelfinavir hatékony volt a HIV-1 és HIV-2 számos laboratóriumi törzse és klinikai izolátuma ellen. A nelfinavir EC₉₅ értéke (95% effektív

koncentráció) 7 - 111 nM közé esik (közéérték 58 nM). A nelfinavir additív vagy szinergista hatást mutatott HIV ellen a következő reverz transzkriptáz gátlókkal kombinálva: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanozin (ddI), zalcitabin (ddC), és sztavudin (d4T) a citotoxikus hatás fokozódása nélkül.

Rezisztencia: nelfinavirral szembeni hatástalanság alakulhat ki a 30., 88., és 90. aminosav helyen lévő vírus-proteáz mutációkon keresztül

In vitro: nelfinavir iránt csökkent érzékenységű HIV-izolátumokat szelektáltak *in vitro*. Nelfinavirral önmagában, vagy reverz transzkriptáz gátlóval kombinálva kezelt, szelektált betegekből származó HIV-izolátumokat vizsgáltak a fenotípus (n = 19) és a genotípus (n = 195, melyből 157 volt értékelhető) változás szempontjából klinikai vizsgálatokban egy 2 - 82 hetes periódus alatt. Egy vagy több vírus-proteáz mutációt találtak a 30., 35., 36., 46., 71., 77. és 88. aminosav helyen az értékelhető izolátummal rendelkező betegek > 10%-ánál. 19 beteg közül, akik klinikai izolátumán fenotípus és genotípus értékelést egyaránt végeztek, 9 beteg izolátuma mutatott csökkent érzékenységet (5 - 93-szoros) nelfinavir iránt *in vitro*. Mind a 9 betegből származó izolátum tartalmazott egy vagy több mutációt a vírus-proteáz génben. A 30. aminosav látszott a leggyakoribb mutációs helynek.

Keresztrezisztencia in vitro: nelfinavir terápia során 5 betegből nyert HIV-izolátumok 5 - 93-szoros nelfinavir iránti érzékenység-csökkenést mutattak *in vitro* a megfelelő alapizolátumokhoz hasonlítva, de nem mutattak egyező érzékenység-csökkenést indinavir, ritonavir, szakinavir vagy amprenavir iránt *in vitro*. Ezzel ellentétben, ritonavir terápia után 7 klinikai izolátum közül 6, melynek csökkent a ritonavir iránti érzékenysége (8 - 113-szoros) *in vitro* az alapértékhez viszonyítva, nelfinavir iránt is csökkent érzékenységet mutatott *in vitro* (5 - 40-szeres). Egy HIV-izolátum, melyet egy szakinavirral kezelt betegből nyertek, csökkent érzékenységet mutatott szakinavir iránt (7-szeres), de nem mutatott egyező érzékenység-csökkenést a nelfinavir iránt. A keresztrezisztencia a nelfinavir és a reverz transzkriptáz gátlók között nem valószínű, mert különbözőek a célnzimek. Olyan klinikai izolátumok (n = 5), melyek érzékenysége zidovudin, lamivudin, vagy nevirapin iránt csökkent, teljes mértékben érzékenyek maradtak nelfinavir iránt *in vitro*.

In vivo: A nelfinavir monoterápiát vagy nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin vagy sztavudin kombinált kezelést kapó betegektől származó, értékelhető izolátumok (n = 157) vírus proteázában a D30N mutáció összesített előfordulása 54,8% volt. A primer PI rezisztenciával együtt járó, többi mutáció összesített előfordulása az L90M helyen 9,6% volt, míg a 48., 82. és 84. helyen nem figyeltek meg szubsztitúciót.

Klinikai farmakodinámiai adatok: a nelfinavir kezelés önmagában vagy más antiretrovirális szerekkel kombinálva igazoltan csökkenti a vírusterhelést és növeli a CD4 sejtszámot HIV-1 szeropozitív betegeken. A nelfinavir monoterápiával megfigyelt HIV-RNS csökkenés kevésbé kifejezett és rövidebb időtartamú volt. A nelfinavir hatását (önmagában vagy más antiretrovirális szerekkel kombinálva) a betegség aktivitásának biológiai markereire, azaz a CD4 sejtszámra és a vírus RNS-re különböző HIV-1 fertőzött betegeken végzett vizsgálatokban értékelték.

Összehasonlították a naponta kétszer adott és a naponta háromszor adott VIRACEPT 250 mg-os tabletta hatásosságát olyan betegeken akik még nem kaptak proteázgátló (PI) kezelést. Egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban összehasonlították a naponta kétszer adott 1250 mg nelfinavir és a naponta háromszor adott 750 mg nelfinavir gátló hatását a HIV-RNS-re PI-vel nem kezelt betegeken, akik sztavudint (30 - 40 mg naponta kétszer) és lamivudint (150 mg naponta kétszer) is kaptak.

Azon betegek aránya, akik HIV RNS-e a kimutathatósági határ (LOQ) alatt volt (szenzitív és ultraszenzitív mérések) a 48. héten				
Mérés	Analízis	Viracept naponta 2x (%)	Viracept naponta 3x (%)	95% CI
Szenzitív	Megfigyelt adatok	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)
Ultraszenzitív	Megfigyelt adatok	114/164 (70%)	125/169 (74%)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61%)	136/206 (66%)	(-15, +4)
	ITT (NC=F)	114/200 (57%)	125/206 (61%)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward (Az utolsó elvégzett megfigyelés)

ITT= Intention to Treat (A kezelésbe összesen bevont betegek)

NC=F: Non-completers = Failures (A kezelést nem befejezők = sikertelenek)

A naponta kétszer történő adagoláskor szignifikánsan magasabb nelfinavir csúcs plazmaszint alakult ki a napi háromszor történő adagoláshoz hasonlítva. A többi farmakokinetikai paraméterben is, nem-szignifikáns különbségeket észleltek, melyek nem mutattak kedvező eltérést egyik kezelési mód javára sem. Bár az 542-es vizsgálat döntően antiretrovirális szerrel még nem kezelt betegeken nem mutatott a hatásosságot illetően statisztikailag szignifikáns különbséget a kétféle kezelési mód között, ezeknek az adatoknak a jelentősége antiretrovirális terápiában már részesült betegek esetében még nem ismert.

Egy vizsgálatban 297 HIV-1 szeropozitív beteg zidovudint és lamivudint plusz nelfinavirt kapott (2 különböző dózisban), vagy csak zidovudint és lamivudint önmagában. Az átlagos CD4 sejtszám 288 sejt/mm³ és az átlagos kiindulási plazma HIV-RNS 5,21 log₁₀ kópia/ml (160.394 kópia/ml) volt. A HIV-RNS átlagos csökkenése PCR meghatározással (< 400 kópia/ml) a 24. héten 2,33 log₁₀ volt azokon a betegeken, akik kombinált terápiát kaptak naponta háromszor adott 750 mg nelfinavirrel, míg 1,34 log₁₀ volt azokon a betegeken, akik csak zidovudint és lamivudint kaptak. A 24. héten azon betegek százaléka, akik plazma HIV-RNS szintje a mérési módszer kimutathatósági határa alá csökkent (< 400 kópia/ml) 81% volt naponta háromszor adott 750 mg nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin csoportban, ill. 8% a csak zidovudint és lamivudint kapó csoportban. Az átlagos CD4 sejtszám a 24. héten 150 sejt/mm³-rel nőtt a naponta háromszor adott nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin csoportban ill. 95 sejt/mm³-rel nőtt a csak zidovudin, ill. lamivudin csoportban. A 48. héten a naponta háromszor adott nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin csoportban a betegek 75%-a meghatározási módszer kimutathatósági határa alatt maradt (400 kópia/ml); ebben a csoportban a CD4 sejtszám átlagos növekedése 198 sejt/mm³ volt a 48. héten.

A biztonságosság és tolerálhatóság gyakorlatilag nem különbözött a naponta kétszer és a naponta háromszor kezelt két csoportban, mindkét csoportban ugyanolyan arányban fordultak elő a különböző intenzitású mellékhatások, tekintet nélkül a vizsgált szerrel való összefüggésre.

A túlnyomórészt CYP 3A4 által metabolizált HIV-1 proteázgátlók vérszintje emelhető kisdózisú ritonavir együttdásával, mert a ritonavir ezt a metabolizmust gátolja. Egyes proteázgátlók esetében, melyeknél előfordul ez az interakció, szükséges a kisdózisú ritonavirrel történő együttdás (boosting) a plazmaszint emelése és az antivirális hatékonyság optimalizálása céljából. A túlnyomórészt CYP 3A4 és csak részben CYP 3A4 által metabolizált nelfinavir plazma szinje jelentős mértékben nem emelkedik ritonavirrel történő együttdás esetén, ezért a nelfinavirt nem szükséges kisdózisú ritonavirrel együttdadni. Két vizsgálatban a nelfinavir (nem-támogatott) biztonságosságát és hatásosságát hasonlították ritonavirrel támogatott proteázgátlókéhoz, mindegyiket más vírusellenes szerrel kombinációban adva.

Az M98-863 randomizált, kettős vak vizsgálatban 653 retrovírusellenes szerekkel még nem kezelt betegen hasonlították össze a lopinavir/ritonavir kezelést (400/100 mg naponta kétszer, n=326) a nelfinavir kezeléssel (750 mg naponta háromszor, n=327), mindkettőt lamivudin (150 mg naponta kétszer) és stavudin (40 mg naponta kétszer) kezeléssel kombinációban adva. A medián kiindulási HIV-1 RNS 4,98 log₁₀ kópia/ml ill. 5,01 log₁₀ kópia/ml volt a nelfinavirrel, ill. a lopinavir/ritonavirrel kezelt csoportokban. A medián kiindulási CD4+ sejtszám 232 sejt/mm³ volt mindkét csoportban. A 48. héten a nelfinavirrel kezelt betegek 63%-ának és a lopinavir/ritonavirrel kezelt betegek 75%-ának

volt a HIV-1 RNS értéke <400 kópia/ml. A nelfinavirral kezelt betegek 52%-ának és a lopinavir/ritonavirral kezelt betegek 67%-ának <50 kópia/ml volt a HIV-1 RNS értéke (kezelésbe bevont betegek, a hiányzó = sikertelen kezelés). A CD4+ sejtszám alapértékhez viszonyított növekedése a 48. héten 195 sejt/mm³ volt a nelfinavir és 207 sejt/mm³ a lopinavir/ritonavir csoportokban. A 48 hetes terápiás periódus folyamán a lopinavir/ritonavir csoportban statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban volt a HIV-1 RNS <50 kópia/ml, mint a nelfinavir csoportban.

Az APV30002 randomizált, nyílt vizsgálatban 649 retrovírusellenes szerrel még nem kezelt, előrehaladott HIV-1 betegségben szenvedő betegen összehasonlították a fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg naponta egyszer n=322) kezelést a nelfinavir (1250 mg naponta kétszer, n=327) kezeléssel, mindkettőt kombinációban adva lamivudin (150 mg naponta kétszer) és abacavir (300 mg naponta kétszer) kezeléssel. A medián kiindulási HIV-1 RNS érték mindkét kezelési csoportban 4,8 log₁₀ kópia/ml volt. A medián kiindulási CD4+ sejtszám 177 ill. 166x10⁶ sejt/l volt a nelfinavirral, ill. a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban. A 48. héten nem volt különbség a két csoport között, a nelfinavirrel kezelt csoportban a betegek 68%-ának és a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban a betegek 69%-ának volt a HIV-1 RNS értéke <400 kópia/ml, továbbá a nelfinavirral kezelt betegek 53%-ának ill. a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt betegek 55%-ának <50 kópia/ml volt a HIV-1 RNS értéke (kezelésbe bevont betegek, a rebound/abbahagyás = sikertelen kezelés). A kiindulási CD4+ sejtszám median emelkedése a 48 hét alatt 207 sejt/mm³ volt a nelfinavir és 203 sejt/mm³ a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban. A virológiai sikertelenség nagyobb volt a nelfinavirrel kezelt csoportban (17%), mint a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban (7%). A kezelést igénylő NRTI rezisztencia szignifikánsan ritkább volt a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban mint a nelfinavirrel kezelt csoportban (13% vs. 57%; p<0.001).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nelfinavir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges önkénteseken és HIV-fertőzött betegeken vizsgálták. Nem volt lényeges különbség az egészséges önkéntesek és a HIV-fertőzött betegek között.

Felszívódás: egyszeri vagy ismételt, étkezés közben bevett 500 - 750 mg-os orális adagok után (2 - 3 db 250 mg-os tablettá) a csúcs nelfinavir plazmakoncentráció tipikusan 2 - 4 óra alatt alakult ki.

Többszöri adagolás után, 750 mg-ot adva 8 óránként 28 napig (egyensúlyi állapot), az átlagos csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 3 - 4 µg/ml, a következő dózis beadása előtt mért legalacsonyabb plazmakoncentráció pedig 1 - 3 µg/ml volt. A dózisarányosnál nagyobb nelfinavir plazmakoncentráció emelkedést figyeltek meg egyszeri adagok után, ez azonban több adag után nem volt megfigyelhető.

Egy HIV-pozitív betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban 28 napig adtak naponta kétszer 1250 mg-ot és ezt hasonlították össze 28 napig naponta háromszor adott 750 mg-mal. A VIRACEPT-et naponta kétszer adagolva (n = 10) a nelfinavir C_{max} 4,0 ± 0,8 µg/ml, a reggeli, ill. az esti minimum koncentráció 2,2 ± 1,3 µg/ml, ill. 0,7 ± 0,4 µg/ml volt. Naponta háromszor adott VIRACEPT (n = 11) esetén a nelfinavir csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 3,0 ± 1,6 µg/ml és a reggeli, ill. az esti minimum koncentráció 1,4 ± 0,6 µg/ml, ill. 1,0 ± 0,5 µg/ml volt. A reggeli és délutáni vagy esti minimum koncentráció különbözősége a naponta kétszer és háromszor történő adagolás esetén azon egészséges önkénteseken is megfigyelhető volt, akik pontosan 8 vagy 12 órás különbséggel kapták a gyógyszert.

A nelfinavir farmakokinetikája hasonló a naponta kétszer és a naponta háromszor történő adagolásnál. A nelfinavir AUC₀₋₂₄ 1250 mg naponta kétszeri adagolásánál 52,8 ± 15,7 µg•h/ml (n = 10), 750 mg naponta háromszori adagolásánál 43,6 ± 17,8 µg•h/ml (n = 11) volt. A minimum gyógyszer szintek legalább 20-szor nagyobbak maradtak, mint az átlagos IC₉₅ a teljes adagolási intervallum során mindkét adagolási sémánál. Annak klinikai jelentőségét, hogy az *in vitro* mérések összefüggésbe hozhatók a gyógyszer hatékonyságával és a klinikai eredményekkel, még nem állapították meg. A dózisarányosnál nagyobb emelkedést figyeltek meg a nelfinavir plazmakoncentrációjában egyetlen adag beadása után; többszöri adás után azonban ez nem következett be.

A VIRACEPT abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

A táplálék felszívódásra gyakorolt hatása orális adagoláskor

A táplálék növeli a nelfinavir expozícióját, és csökkenti a nelfinavir farmakokinetikai változékonyságát az éhomi állapothoz képest. Egy vizsgálatban egészséges önkéntesek egyszeri 1250 mg-os VIRACEPT dózist (5×250 mg tabletta) kaptak éhomi vagy étkezés utáni állapotban (három, különböző kalória- és zsírtartalmú étel). Egy második vizsgálatban egészséges önkéntesek egyszeri 1250 mg-os VIRACEPT dózist (5×250 mg tabletta) kaptak éhomi vagy étkezés utáni állapotban (két, különböző zsírtartalmú étel). A két vizsgálatból származó eredmények az alábbi táblázatban kerültek összefoglalásra.

1250 mg VIRACEPT (5×250 mg tabletta) adását követően a nelfinavir AUC-, $C_{\max}$ - és $T_{\max}$ -értékeinek étkezés utáni növekedése, éhomi állapothoz viszonyítva

kcal	Zsír %	Vizsgáltak száma	Az AUC-ben bekövetkező növekedés szorzója	A $C_{\max}$ -ban bekövetkező növekedés szorzója	$T_{\max}$ növekedés (óra)
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

1250 mg VIRACEPT (5×250 mg tabletta) adását követően a nelfinavir AUC-, $C_{\max}$ - és $T_{\max}$ -értékeinek növekedése alacsony zsírtartalmú (20%) vs magas zsírtartalmú (50%) étkezést követő állapotban, éhomi állapothoz viszonyítva

kcal	Zsír %	Vizsgáltak száma	Az AUC-ben bekövetkező növekedés szorzója	A $C_{\max}$ -ban bekövetkező növekedés szorzója	$T_{\max}$ növekedés (óra)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

A nelfinavir-expozíció a VIRACEPT-tel együtt fogyasztott ételek kalória- vagy zsírtartalmának növelésével nő.

Eloszlás: A nelfinavir nagymértékben kötődik a szérum fehérjékhez ($\geq 98\%$). Mind állaton, mind emberen a becsült eloszlási térfogat ($2 - 7$ l/ttkg) meghaladta a teljestest víztartalmát, ami arra utal, hogy a nelfinavir nagymértékben penetrál a szövetekbe.

Metabolizmus: *In vitro* vizsgálatok során kimutatták, hogy több citokróm P450 izoenzim, köztük a CYP 3A, CYP 2C19, CYP 2C9 és a CYP 2D6 végzi a nelfinavir lebontását. Egy fő és néhány kisebb mennyiségű oxidált metabolitot találtak a plazmában. A fő oxidált metabolit M8 (terc-butil-hidroxi-nelfinavir) *in vitro* antivirális hatása azonos az anyavegyületével, keletkezését a citokróm CYP 2C19 katalizálja. Az M8 metabolit további lebomlását valószínűleg a CYP 3A4 katalizálja. Azon személyek esetében, akik normális CYP 2C19 aktivitással rendelkeznek, a metabolit plazmaszintje kb. 25%-a a nelfinavir és származékai összesített plazmakoncentrációjának. Várható, hogy a gyenge CYP 2C19 metabolizálók körében vagy azok esetében, akik egyidejűleg erős CYP 2C19 gátlókat kapnak (lásd 4.5 pont), a nelfinavir plazmakoncentráció emelkedik, míg a terc-butil-hidroxi-nelfinavir-szintje elhanyagolhatóan alacsony, vagy mérhetetlen lesz.

Elimináció: az orálisan egyszer adott adagok ($24 - 33$ l/h) és többször adott adagok ($26 - 61$ l/h) eliminációs számításai azt jelzik, hogy a nelfinavir közepes - ill. nagymértékben jut be a májba. A terminális plazma felezési idő általában $3,5 - 5$ óra. Egy orális 750 mg-os ^{14}C nelfinavir adag túlnyomó része (87%) a székletből volt visszanyerhető, az össz faecalis radioaktivitás nelfinavirból (22%) és számos oxidált metabolitból állt (78%). Az adagoknak csak $1 - 2\%$ -át nyerték vissza a vizeletből, amely túlnyomórészt változatlan nelfinavir volt.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokon:

Gyermekek:

2 és 13 éves kor közötti gyermekeken, az orálisan adott nelfinavir eliminációja kétszer - háromszor gyorsabb, mint felnőttek esetében nagy interindividuális változékonyság mellett. VIRACEPT belsőleges port vagy tablettát étkezés során naponta háromszor 25 - 30 mg/ttk dózisban adva hasonló egyensúlyi plazmakoncentráció érhető el, mint a naponta háromszor 750 mg-os adagot kapó felnőtteknél.

A nelfinavir farmakokinetikáját gyermekkorú betegeken 5 vizsgálatban tanulmányozták, újszülött kortól 13 éves korig. A betegek naponta háromszor vagy kétszer kaptak VIRACEPT-et tápszerrel vagy élelmiszerrel. Az alkalmazott dózisok és azokhoz társított AUC₂₄-értékek az alábbi táblázatban kerültek összefoglalásra.

Dinamikus egyensúlyi állapotban a nelfinavir AUC₂₄-értékeinek összesítése a gyermekgyógyászati vizsgálatokban

Protokoll száma	Alkalmazott dózis ¹	N ²	Életkor	Viracept-tel fogyasztott élelmiszer	AUC ₂₄ (mg•óra/l) számtani középérték ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg naponta háromszor	14	2-13 éves	Por bevétele tejjel, folyékony tápszerrel, puddinggal vagy vízzel könnyű étel részeként, vagy tablettá bevétele könnyű étellel	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg naponta kétszer	6	3-11 éves	étellel	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg naponta háromszor	4	2-9 hónapos	tejjel	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg naponta kétszer	12	2-9 hónapos	tejjel	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (34-56) mg/kg naponta kétszer	10	6 hetes	Por bevétele vízzel, tejjel, folyékony tápszerrel, szójatápszerrel, szójatejjel, vagy diétás étrendkiegészítőkkel	44,1 ± 27,4
			1 hetes		45,8 ± 32,1

¹ A protokoll által előírt dózis (tényleges dózis határok)

² N: vizsgált betegek száma, akiknél a farmakokinetikai eredmények értékelhetők

³ AUC₂₄-értékek nem kerültek feltüntetésre a táblázatban, mivel nem minden vizsgálatnál elérhetőek

Farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre az AG1343-556 számú vizsgálatból is, amelyben naponta háromszor 25-35 mg/kg dózisú VIRACEPT-et kapott 86 beteg (2-12 éves). Az AG1343-556 számú vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok variábilisabbak, mint a többi gyermekgyógyászati vizsgálatból származó adatok; az AUC₂₄-re vonatkozó 95%-os konfidencia intervallum 9-121 mg•óra/l volt.

Összességében a VIRACEPT gyermekkorú populációban történő alkalmazása nagyobb variabilitású gyógyszer-expozícióval társul. A gyermekkorú betegeknél a nagyobb variabilitás az inkonzisztens táplálkozás következménye lehet.

Idősek:

Idős embereken nincs adat.

Májkárosodás:

A nelfinavir farmakokinetikáját HIV-pozitív, májelégtelenségben szenvedő betegeknél több dózis adása után nem vizsgálták.

A nelfinavir farmakokinetikáját vizsgálták egy 750 mg-os adag beadása után májkárosodott betegeken és egészséges önkénteseken. A nelfinavir AUC 49 - 69%-kal emelkedett a májkárosodott betegeken (Child-Turcotte Osztályok A-tól C-ig), az egészségesekhez hasonlítva. E vizsgálat eredményei alapján nem adható specifikus ajánlás a nelfinavir adagolására vonatkozóan. Egy másik vizsgálatban a nelfinavir (naponta kétszer 1250 mg, 2 hétig) dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját vizsgálták felnőtt, HIV-szeronegatív és enyhe (Child-Pugh A stádium; n=6) vagy közepes fokú (Child-Pugh B stádium; n=6) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Összehasonlítva a normális májműködésű kontroll-csoport és az enyhe májkárosodásban szenvedők nelfinavir AUC- és C_{max} -értékeit, nem találtak lényeges különbséget, de sorrendben 62%-os és 22%-os növekedést tapasztaltak a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az *in vitro* vizsgálatok során a klónozott, humán szívben lévő káliumcsatornákat (hERG) a nelfinavir és aktív metabolitja, az M8, nagy koncentrációban gátolta. A hERG káliumcsatornákat a nelfinavir és az M8 olyan koncentrációkban gátolta 20%-kal, amelyek kb. 4 - 5-ször, ill. 70-szer nagyobbak voltak, mint az átlagos szabad terápiás szint emberen. Ezzel ellentétben, nem figyeltek meg olyan hatást, amely a QT-intervallum megnyúlására utalt az EKG-n hasonló dózisok esetén kutyán, vagy izolált szívszöveten. Ezeknek az *in vitro* adatoknak a klinikai jelentősége nem ismert. Azonban, a QT-intervallumot ismerten megnyújtó készítmények adatai alapján a hERG káliumcsatornákat > 20%-os gátlása klinikailag fontos lehet. Ezért a QT-intervallum megnyúlásának lehetőségére túladagolás esetén gondolni kell (lásd 4.9 pontot).

Akut és krónikus toxicitás: az orális akut és krónikus toxicitási vizsgálatokat egereken (500 mg/ttkg/nap), patkányokon (1000 mg/ttkg/nap adagig) és majmokon (800 mg/ttkg/nap adagig) végeztek. Patkányok esetében nőtt a májtömeg, és dózisfüggő thyreoidea follicularis sejt hipertrófiát figyeltek meg. Testtömegvesztést, általános fizikai leromlást és nyilvánvaló emésztőrendszeri toxicitást figyeltek meg majmok esetében.

Mutagenitás: *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban metabolikus aktivációval vagy anélkül a nelfinavirnak nem volt mutagén vagy genotoxikus hatása.

Karcinogenitás: Kétféle orális karcinogenitási vizsgálatot végeztek nelfinavirral egereken és patkányokon. Egereken különböző adagokat adva 1000 mg/kg/nap adagig nem észleltek onkogén hatást. Patkányoknak 1000 mg/ttkg/nap adagot 2 évig adva, nőtt a pajzsmirigy follicularis sejt adenoma és karcinóma előfordulása a kontrollokhoz viszonyítva. A szisztémás expozíció három-négyszerese volt az emberen észleltnek, terápiás dózisokat adva. 300 mg/ttkg/nap adása fokozta a pajzsmirigy follicularis sejt adenoma előfordulását. A krónikus nelfinavir adagolás patkányokon enzimindukciónak megfelelő hatást okozott, amely a patkányokat pajzsmirigy daganatokra hajlamosította, az embereket viszont nem. A bizonyítékok súlya alapján nem valószínű, hogy a nelfinavir karcinogén hatást fejt ki emberen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A belsőleges por tartalma:

- mikrokristályos cellulóz
- maltodextrin
- dikálium-hidrogén-foszfát
- kroszpovidon
- hidroxipropil-metilcellulóz
- aszpartám (E951)
- szacharóz-palmitát
- természetes és mesterséges ízesítők

6.2 Inkompatibilitások

Ezt a gyógyszert az ízhatás kedvéért tilos savas anyagokkal keverni (lásd 4.2 pontot).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti tartályban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A VIRACEPT 50 mg/g belsőleges por polietilén zárófoliával ellátott, gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt HDPE műanyag tartályban kerül forgalomba. Egy tartály 144 gramm belsőleges port tartalmaz, amelyhez egy 1 grammos (fehér), illetve egy 5 grammos (kék) polipropilén adagolókanál tartozik.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A dobozban két adagolókanál van, egy fehér 1 grammos és egy kék 5 grammos adagolókanál.

1. Mérjen ki egy csapott kanál port úgy, hogy a másik nyelével lesimítja a kanálban lévő por feleslegét,
2. keverje össze a port vízzel, tejjel, tápszerrel, szójatejjel, táplálék-kiegészítőkkel vagy pudinggal,
3. ne keverje össze a port savas étellel vagy itallal,
4. a 2. pontban említett, különböző anyagokkal összekevert por felhasználása 6 órán belül javasolt.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/97/054/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 1998. 01. 22.

Az utolsó megújítás dátuma: 2008. 01. 23

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

VIRACEPT 250 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg nelfinavirnek megfelelő nelfinavir-mezilátot tartalmaz filmtablettánként.

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kék színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VIRACEPT humán immundeficiencia (HIV-1) által fertőzött felnőttek, serdülők, és 3 éves, ill. ennél idősebb gyermekek kezelésre javallt, más antiretrovirális szerekkel kombinálva.

Proteázgátlóval (PI) már kezelt betegeken a nelfinavir terápia választásának az egyéni vírus-rezisztencia teszten és a korábbi kezelési tapasztalatokon kell alapulnia.

Lásd 5.1 pontot

4.2 Adagolás és alkalmazás

A VIRACEPT terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvos végezze.

A VIRACEPT-et mindig étkezés közben szájon át kell bevenni (lásd 5.2 pontot).

13 évesnél idősebb betegek: az ajánlott VIRACEPT 250 mg filmtabletta adag **1250 mg (öt tablettát) naponta kétszer, vagy 750 mg (három tablettát) naponta háromszor** szájon keresztül.

A naponta kétszeri és háromszori adagolást elsősorban olyan betegeknél hasonlították össze, akik még nem kaptak proteázgátlót (lásd 5.1 pont).

3 – 13 éves betegek: gyermekeknek az ajánlott kezdő adag **50 - 55 mg/ttkg naponta kétszer, vagy 25 - 35 mg/ttkg naponta háromszor**.

A VIRACEPT filmtabletta ajánlott adagjai **3 – 13 éves gyermekeknek naponta kétszer** adva a következők:

A 3 – 13 éves gyermekek részére szükséges adag naponta kétszer adva	
<u>A beteg testtömege</u> <u>kg-ban</u>	<u>VIRACEPT 250 mg filmtabletták száma</u> <u>adagonként*</u>
18 - 22 kg	4
több, mint 22 kg	5

A VIRACEPT filmtabletta **3 – 13 éves gyermekeknek naponta háromszori** adagolás esetén ajánlott dózisa az alábbi táblázatban láthatóak. A **10,5–12 kg, 12–14 kg és 18–22 kg testtömegű gyermekek különböző számú tablettát kapnak minden étkezéskor**. A táblázat mutatja azt az adagolási

tervezetet, amely biztosítja, hogy a gyermekek a testtömegüknek megfelelő Viracept teljes napi mennyiségét megkapják.

A felíró orvosnak fel kell hívnia a gondozó figyelmét arra, hogy körültekintően ellenőrizze a gyermek testtömegének növekedését annak érdekében, hogy a gyermek a megfelelő teljes napi mennyiséget megkapja. A felíró orvosnak továbbá fel kell hívnia a gondozó figyelmét az adagolási tanácsok betartásának fontosságára és az egyes étkezések során bevett tabletták pontos számára.

A 3 – 13 éves gyermekek részére szükséges dózis naponta háromszori adagolás esetén				
A beteg testtömege kg-ban	Tabletták ajánlott száma mindegyik étkezéshez			A tabletták teljes napi mennyisége
	Tabletták száma reggelihez	Tabletták száma ebédhez	Tabletták száma vacsorához	
7,5 - 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 - 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 - 12 kg*	2	1	1	4
12 - 14 kg*	2	1	2	5
14 - 16 kg	2	2	2	6
16 - 18 kg	2	2	2	6
18 - 22 kg*	3	2	2	7
22 kg felett	3	3	3	9

* Az ilyen testtömegű gyermekek eltérő számú tablettát kapnak a nap folyamán.

Annak biztosítása érdekében, hogy ezeknél a gyermekeknél a terápiás válasz elérésre kerül, a virológiai és immunológiai válaszokat ellenőrizni kell.

Azoknak a betegeknek a számára, akik nem tudják lenyelni tablettát, a VIRACEPT tablettát egy kanállal történő alapos keveréssel feloldható egy fél pohár vízben. Feloldás után a zavaros kékes színű folyadékot jól felkeverve azonnal el kell fogyasztani. A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében a poharat egy fél pohár vízzel át kell öblíteni, és ezt az öblítő folyadékot is meg kell inni.

A VIRACEPT savas étellel vagy itallal (pl.: narancslé, almalé vagy almaszósz) történő összekeverése nem ajánlott, mert az összekeverés keserű ízt eredményezhet. A VIRACEPT szuszpenziót étkezés közben kell bevenni.

A felíró orvosnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy a gondozó mindegyik testtömeg-csoportba tartozó gyermek esetén érti, hogy milyen fontos a kezelés pontos betartásának, valamint a Viracept tabletták megfelelő elkészítési és beadási módjának ellenőrzése.

Vese- és májkárosodás: vesekárosodásban szenvedő HIV-pozitív betegekre vonatkozó adatok nincsenek, ezért speciális adagolási előírások nem adhatók (lásd 4.4 pont). A nelfinavir elsősorban a májban metabolizálódik és eliminálódik. Nincsen elegendő májkárosodásban szenvedő betegre vonatkozó adat, ezért speciális adagolási előírások nem adhatók (lásd 5.2 pont). Vese- vagy májkárosodott betegeknek a VIRACEPT csak gondos odafigyelés mellett adagolható.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadása szűk terápiás szélességű szerekkel és olyanokkal, melyek szubsztrátjai a CYP 3A4 enzimnek [pl. terfenadin, asztemizol, cizaprid, amiodaron, kinidin, pimoizid, triazolam, szájon át alkalmazott midazolám (parenterálisan adott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetés, lásd 4.5 pont) ergot-származékok, lovasztatin és szimvasztatin, alfuzozin és pulmonális artériás hipertensio kezelésére alkalmazott szildenafil (erektilis diszfunkcióban szenvedő beteg kezelésére adott szildenafilra és más PDE-5 gátlókra vonatkozólag lásd 4.5 pont)].

Erős CYP3A induktorok (pl. rifampicin, fenobarbitál és karbamazepin) csökkenthetik a nelfinavir plazmakoncentrációját.

A nelfinavir expozíciójának csökkenése miatt rifampicinnel történő együttadása ellenjavallt.

Az orvos nem alkalmazhat erős CYP3A-induktorokat Viracept-tel kombinálva, és meg kell fontolnia alternatív gyógyszerek alkalmazását a VIRACEPT-tel kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

Nelfinavirt szedő betegek nem kaphatnak olyan készítményeket, melyek orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmaznak, mert együttadásukkor fennáll a nelfinavir plazmakoncentráció és a klinikai hatás csökkenésének kockázata (ld. 4.5 pontot).

A VIRACEPT nem adható együtt omeprazollal a nelfinavir és aktív metabolitja, az M8 (terc-butil-hidroxi-nelfinavir) expozíciójának csökkenése miatt. Ez a virológiai válasz csökkenéséhez és a VIRACEPT-tel szembeni lehetséges rezisztenciához vezethet (lásd a 4.5 pontot).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a VIRACEPT nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak fertőzések vagy más betegségek a HIV-betegség következtében. Arról is tájékoztatást kell adni, hogy a VIRACEPT nem csökkenti a HIV-betegség átadásának veszélyét szexuális érintkezés vagy vér útján.

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót jellemzően a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Májbetegség: A nelfinavir biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták súlyos májbetegségben szenvedő betegeken. Krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegekben kombinált antiretrovirális kezelés alkalmazása esetén fokozott a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű, májat érintő mellékhatás kialakulásának veszélye. Hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén figyelembe kell venni ezen gyógyszerek alkalmazási előírását. Azoknak a betegeknek, akiknek már meglévő májbetegségük van, ideértve a krónikus aktív hepatitist is, nagyobb az esélyük arra, hogy a májfunkciójuk kórossá váljon a kombinált antiretrovirális kezelés során, ezért a szokásos gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell tartani őket. Ha ezen a betegek esetében a májbetegség romlása bekövetkezik, megfontolandó a kezelés megszakítása vagy abbahagyása. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a nelfinavir alkalmazását nem vizsgálták. Ilyen vizsgálatok hiányában a nelfinavir és/vagy a májenzim-szintek lehetséges megemelkedése miatt óvatosan kell eljárni.

A VIRACEPT nem adható együtt kolhicinnel májkárosodásban szenvedő betegeknek.

Osteonecrosis: Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket jellemzően előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek, forduljanak orvoshoz.

Vesekárosodás: mivel a nelfinavir erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel valószínűleg nem távolítható el. Emiatt különleges óvintézkedések, vagy az adagolás megváltoztatása ilyen betegek esetén nem szükséges.

A VIRACEPT nem adható együtt kolhicinnel vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

Diabetes mellitus és hyperglykaemia: proteázgátlók alkalmazásakor a betegeknek újonnan kialakult diabetes mellitus, hyperglykaemia, vagy a már fennálló diabetes mellitus súlyosbodását jelentették. Ezek közül néhány alkalommal a hyperglykaemia súlyos volt és egyes esetekben ketoacidózissal szövődött. Sok betegnek egyidejűleg más betegsége is volt, amelyek közül néhány olyan gyógyszeres terápiát igényelt, melyet összefüggésbe hoztak a diabetes, ill. hyperglykaemia kialakulásával.

Hemofiliás betegek: proteázgátlóval kezelt, A és B típusú haemofiliás betegeken a vérzékenység fokozódását figyelték meg többek között spontán bőr haematomák és hemarthrosisok formájában. Voltak betegek, akiknek kiegészítő VIII. faktort kellett adni. A közötti esetek több mint felében a proteázgátló kezelést folytatták, vagy a megszakított kezelést újra elkezdtek. Oki összefüggést feltételeznek, bár a hatásmechanizmus nem ismert. A haemofiliás betegeket ezért tájékoztatni kell, hogy fennáll a fokozott vérzés lehetősége.

Lipodystrophia: a kombinációs antiretrovirális terápia HIV-fertőzött betegeken a zsírszövet redistribúciójával (szerzett lipodystrophia) járhat együtt. Ennek késői következményei jelenleg nem ismertek. A folyamat mechanizmusa csak részben ismert. Kapcsolatot feltételeznek a viscerális lipomatosissal és a proteázgátlók (PI) illetve a lipoatrophia és a nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátlók (NRTI) között. A lipodystrophia veszélye nagyobb bizonyos egyéni tényezők fennállása esetén, pl. idős kor, és gyógyszertől függő faktorok, pl. hosszabb időtartamú antiretrovirális kezelés és az ezzel együtt járó anyagcserezavarok esetén. Az orvosi vizsgálatnak ki kell terjednie a zsírredistribúció fizikális jeleinek ellenőrzésére is. Esetleg mérni kell az éhomi szérum lipidszinteket és a vércukorszintet. A lipidzavarokat a klinikailag szokásos módon kell kezelni (lásd 4.8 pontot).

PDE-5 gátlók: VIRACEPT-kezelésben részesülő betegnél különösen óvatosan kell eljárni szildenafil, tadalafil vagy vardenafil erektilis diszfunkcióra történő felírása esetén. A VIRACEPT együttdadása ezen gyógyszerekkel várhatóan növeli azok koncentrációját és olyan nemkívánatos hatásokat okozhat mint pl. hypotensio, ájulás, látászavar és elhúzódó erekció (lásd 4.5 pont). Pulmonális artériás hypertensio kezelésére felírt szildenafil és VIRACEPT együttdadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

HMG-CoA reduktázgátlók (sztatinok): HMG-CoA reduktázgátlók kölcsönhatásba léphetnek a proteázgátlókkal, és növelhetik a myopathia veszélyét, beleértve a rhabdomyolysist is. Proteázgátlók együttes adása lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal ellenjavallt. Egyéb HMG-CoA reduktázgátlók is kölcsönhatásba léphetnek a proteázgátlókkal, és óvatosan kell alkalmazni őket.

A VIRACEPT szalmeterollal történő együttdadása nem javasolt. A kombináció növelheti a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos hatások, köztük a QT-intervallum megnyúlás, palpitáció és sinus tachycardia kialakulásának kockázatát.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A nelfinavir elsősorban a citokróm P450 izoenzimein, a CYP3A-n és a CYP2C19-en keresztül metabolizálódik (lásd 5.2 pont). *In vitro* adatok alapján nem valószínű, hogy a nelfinavir a terápiás tartományban eső koncentrációkban más citokróm P450 izoenzimeket is gátol.

Kombinációja más gyógyszerekkel: óvatosan kell eljárni, amikor a VIRACEPT-et olyan szerekkel adják együtt, melyek induktorai vagy gátlói és/vagy szubsztrátjai a CYP 3A4 enzimnek. Ilyen kombinációk alkalmazása esetén dózismódosításra lehet szükség (lásd 4.3 és 4.8 pont).

CYP3A4 szubsztrátok: Együttdadása a következő szerekkel, melyek a CYP 3A4 szubsztrátjai és melyeknek kicsi a terápiás szélessége, ellenjavallt: terfenadin, asztemizol, ciszaprid, amiodaron, kinidin, ergot-származékok, pimoizid, szájon át adott midazolám, triazolám, alfuzozin és pulmonális artériás hypertensio kezelésére alkalmazott szildenafil (lásd 4.3 pont).

Egy proteázgátló és a szildenafil együttdadása várhatóan lényegesen emeli a szildenafil-koncentrációt, ami a szildenafilnal összefüggő nemkívánatos események, köztük a hypotensio, a látászavar és a priapismus gyakoribbá válását eredményezheti.

A CYP3A4 egyéb szubsztrátjainak dóziscsökkentésére vagy helyettesítésére lehet szükség (1. táblázat).

A nelfinavir és a flutikazon-propionát együttes adása növelheti a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját. Olyan alternatív szerek alkalmazása mérlegelendő, amelyek nem a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak, mint pl. beklometazon.

A trazodon és a nelfinavir együttes adása növelheti a trazodon plazmakoncentrációját, és megfontolandó a trazodon alacsonyabb dózisu adagolása.

A nelfinavir és a szimvasztatin vagy a lovasztatin együttes adása a szimvasztatin vagy a lovasztatin plazmakoncentrációk jelentős növekedését okozhatja és ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Olyan alternatív szerek alkalmazása mérlegelendő, amelyek nem a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak, mint pl. a pravasztatin vagy a fluvasztatin. Egyéb HMG-CoA redukázgátlók is kölcsönhatásba léphetnek a proteázgátlókkal, és óvatosan kell alkalmazni őket.

A VIRACEPT szalmeterollal történő együttes adása nem javasolt. A kombináció növelheti a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események, köztük a QT-intervallum megnyúlás, palpitáció és sinus tachycardia kialakulásának kockázatát.

A VIRACEPT és a warfarin együttes adása hatással lehet a warfarin koncentrációjára. A VIRACEPT-kezelés alatt, különösen a kezelés indításakor a nemzetközi normalizációs arány (INR) gondos monitorozása javasolt.

Metabolikus enziminduktorok: A potens CYP3A4-induktorok (pl. a rifampicin, a fenobarbitál és a karbamazepin) csökkenthetik a nelfinavir plazmakoncentrációját, ezért együttes adásuk ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Óvatosság szükséges olyan szerek együttes adásakor, melyek indukálják a CYP 3A4-et. Lényegesen magasabb midazolám plazmakoncentráció várható, ha a midazolámot szájon át alkalmazzák, ezért nem adható együtt nelfinavirrel. Nelfinavirt parenterális midazolámmal csak intenzív osztályon, szoros klinikai monitorozás mellett szabad egyidejűleg alkalmazni. Megfontolandó a midazolám adag módosítása, különösen akkor, ha egyel több midazolám adag kerül beadásra (1. táblázat).

Metabolikus enzimgátlók: A nelfinavir együttes adása a CYP 2C19 gátlóival (pl. flukonazol, fluoxetin, paroxetin, lanzoprazol, imipramin, amitriptin és diazepam), csökkentheti a nelfinavir fő aktív metabolittá történő átalakulását (M8, terebutilhidroxinelfinavir), ami együtt jár a nelfinavir plazmaszintjének emelkedésével (lásd 5.2 pontot). A korlátozott klinikai vizsgálati adatok e gyógyszerek és a nelfinavir együttes adásáról arra utalnak, hogy a gyógyszerkombinációk alkalmazása a biztonságosságot és hatásosságot klinikailag jelentős mértékben nem befolyásolja. Ilyen hatás azonban egyértelműen nem zárható ki.

Az 1. táblázatban a nelfinavir és olyan egyidejűleg adott gyógyszerek kölcsönhatásai kerülnek feltüntetésre, amelyek jellemzik a nelfinavirnak az együtt adott gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatásait, és az egyéb gyógyszereknek a nelfinavir farmakokinetikájára gyakorolt hatásait.

1. táblázat: Interakciók és javasolt dózisok együttadott gyógyszerek esetén

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
NRTI-k		
		Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat nem figyeltek meg a nelfinavir és a nukleozid analógok között. Jelenleg nem bizonyított, hogy a nelfinavirrel együtt adott zidovudin csökkent központi idegrendszeri hatékonysága a zidovudin plazmaszint enyhe csökkenésének köszönhető. Minthogy a didanozint éhgyomorra javasolt bevenni, a VIRACEPT-et étkezés közben 1 órával a didanozin után, vagy több mint 2 órával a didanozin előtt kell bevenni.
Proteázgátlók		
Egyetlen 500 mg-os ritonavir adag (6 napig naponta 3x 750 mg nelfinavir)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges
Naponta 2x 500 mg ritonavir 3 dózis (egyetlen 750 mg-os nelfinavir dózis)	A ritonavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 152%	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges
100 mg vagy 200 mg ritonavir naponta 2x (1250 mg nelfinavir naponta 2x reggeli beadás)	A ritonavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 20% M8 metabolit AUC ↑ 74%	A ritonavir alacsony dózisa (100 vagy 200 mg naponta kétszer) között nem mutatkozott lényeges különbség a nelfinavir és az M8 AUC-értékeinek tekintetében. Ezen eredmények klinikai jelentőségét nem határozták meg.
100 mg vagy 200 mg ritonavir naponta 2x (1250 mg nelfinavir naponta 2x esti beadás)	A ritonavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 39% M8 metabolit AUC ↑ 86%	
Egyetlen 800 mg-os indinavir adag (7 napig 750 mg nelfinavir naponta 3x)	Indinavir AUC ↑ 51% Indinavir C _{max} ↔ A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Az indinavir + nelfinavir kombináció biztonságosságát nem állapították meg
800 mg indinavir 8 óránként 7 napig (egyetlen 750 mg-os nelfinavir adag)	Az indinavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 83%	
Egyetlen 1200 mg-os szakinavir adag (4 napig 750 mg nelfinavir naponta 3x)	Szakinavir AUC ↑ 392% A nelfinavir koncentrációját nem mérték	
1200 mg szakinavir naponta 3x (egyetlen 750 mg-os nelfinavir adag)	A szakinavir koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 30%	
800 mg amprenavir naponta 3x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189% Nelfinavir AUC ↔	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Nem-nukleozid analóg reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)		
600 mg efavirenz naponta 1x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20%	Egyik gyógyszer dózismódosítása sem szükséges
400 mg delavirdin naponta 3x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Delavirdin AUC ↓ 31% Nelfinavir AUC ↑ 107%	A kombináció biztonságosságát nem állapították meg, ez a kombináció nem ajánlott.
Nevirapin		A nevirapin és nelfinavir együttadásakor dózismódosítás nem szükséges.
Fertőzés ellenes szerek		
300 mg rifabutin naponta 1x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Rifabutin AUC ↑ 207% Nelfinavir AUC ↓ 32%	A rifabutin dózis napi 1x 150 mg-ra történő csökkentése szükséges, ha a naponta 3 x 750 mg vagy naponta 2 x 1250 mg nelfinavirt rifabutinnal adják együtt.
150 mg rifabutin naponta 1x (750 mg nelfinavir naponta 3x)	Rifabutin AUC ↑ 83% Nelfinavir AUC ↓ 23%	A rifabutin dózis napi 1x 150 mg-ra történő csökkentése szükséges, ha a naponta 3 x 750 mg vagy naponta 2 x 1250 mg nelfinavirt rifabutinnal adják együtt.
600 mg rifampicin naponta 1x 7 napig (750 mg nelfinavir 8 óránként 5-6 napig)	A rifampicin koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↓ 82%	Rifampicin nelfinavirral történő együttadása ellenjavallt.
Ketokonazol	A ketokonazol koncentrációját nem mérték Nelfinavir AUC ↑ 35%	A nelfinavirt együtt adva egy erős CYP 3A gátlóval, pl. ketokonazzal, a nelfinavir plazma AUC 35%-kal emelkedett. A nelfinavir koncentrációjában bekövetkező változás klinikailag nem jelentős, így a nelfinavir és ketokonazol együttadásakor dózismódosítás nem szükséges
Orális fogamzásgátlók		
35 µg 17-α-etinil-ösztadiol 15 napig naponta 1x (750 mg nelfinavir 8 óránként 7 napig)	Etinil-ösztadiol AUC ↓ 47% A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Etinil-ösztadiol tartalmú orális fogamzásgátlók nelfinavirral nem adhatók együtt. Alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazása megfontolandó.
0,4 mg noretindron naponta 1x 15 napig (750 mg nelfinavir 8 óránként 7 napig)	Noretindron AUC ↓ 18% A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Noretindron tartalmú orális fogamzásgátlók nelfinavirral nem adhatók együtt. Alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazása megfontolandó.

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
HMG-CoA-reduktáz gátlók (sztatinok)		
		Minthogy a HMG-CoA-reduktáz gátlók magas koncentrációi myopathiát és rhabdomyolysist is okozhatnak, ezeket a szereket nem szabad nelfinavirral együtt adni.
Szimvasztatin vagy lovasztatin (1250 mg nelfinavir naponta 2x)	Szimvasztatin AUC ↑ 505% A nelfinavir AUC ↔ koncentrációját nem mérték	A szimvasztatin vagy lovasztatin és nelfinavir kombináció ellenjavallt (lásd ellenjavallatok)
10 mg atorvasztatin naponta 1x (1250 mg nelfinavir naponta 2x)	Atorvasztatin AUC ↑ 74% A nelfinavir koncentrációját nem mérték	Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP 3A4-től. Ha nelfinavirral együtt adják, a lehető legkisebb atorvasztatin adagot kell alkalmazni.
Pravasztatin, fluvasztatin, rozuvasztatin		A pravasztatin és a fluvasztatin metabolizmusa nem függ a CYP 3A4 enzimtől, ezért kölcsönhatásuk nelfinavirral nem várható. Ha HMG-CoA-reduktáz gátló kezelésre van szükség, pravasztatin vagy fluvasztatin nelfinavirral történő kombinációját ajánlott alkalmazni. Rozuvasztatin nelfinavirral együtt adható, de a betegetket monitorozni kell.
Antikonvulzív szerek		
300 mg fenitoin naponta 1x, 7 napig (1250 mg nelfinavir naponta 2x 14 napig)	Fenitoin AUC ↓28% Szabad fenitoin ↓28%	A nelfinavir dózismódosítása nem ajánlott. A nelfinavir csökkentheti a fenitoin AUC-jét, ezért a fenitoin-koncentrációt nelfinavirral történő együttadás esetén monitorozni kell.
Protonpumpa-gátlók		
20 mg omeprazol naponta 2x 4 napig 30 perccel a nelfinavir előtt beadva (1250 mg nelfinavir naponta 2x 4 napig)	Az omeprazol koncentrációt nem mérték Nelfinavir AUC ↓36% Nelfinavir C _{max} ↓37% Nelfinavir C _{min} ↓39% M8 metabolit AUC ↓92% M8 metabolit C _{max} ↓89% M8 metabolit C _{min} ↓75%	Az omeprazol nem adható együtt nelfinavirral. A gyomor pH-értékének növekedése esetén a nelfinavir felszívódása csökkenhet. Nelfinavir omeprazzal történő együttadása a virológiai válasz elmaradását okozhatja, ezért egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt. Óvatosan kell eljárni, ha a nelfinavirt egyéb protonpumpa-gátlókkal adják együtt.

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Nyugtatók/ szorongásoldók		
Midazolám	Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat nem végeztek a nelfinavir és a benzodiazepinek együttadása esetén.	A midazolámot jelentős mértékben a CYP3A4 metabolizálja. A nelfinavirrel történő együttadása a benzodiazepin-koncentrációjának nagymértékű emelkedését okozhatja. Más CYP3A4-gátlók adatai alapján a midazolám plazmakoncentrációja lényegesen magasabbnak várható, ha a midazolámot szájon át alkalmazzák. Ezért a nelfinavir nem adható együtt szájon át adott midazolámmal. Ha a nelfinavirt parenterális midazolámmal alkalmazzák egyidejűleg, akkor azt csak intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között szabad végezni, ahol a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő szakorvosi ellátás biztosítható, ha légzésdepresszió és/vagy elhúzódó sedatio lép fel. Megfontolandó a midazolám adag módosítása, különösen akkor, ha egynél több midazolám adag kerül beadásra.
H1-receptor antagonisták, 5-HT agonisták		
Terfenadin, asztemizol, cizaprid	A nelfinavir növeli a terfenadin-plazmakoncentrációt. Hasonló kölcsönhatás valószínű asztemizollal és cizapriddal.	A nelfinavirt nem szabad együttadni terfenadinnal, asztemizollal vagy cizapriddal, mert fennáll a súlyos és/vagy életveszélyes szívritmuszavarok kialakulásának lehetősége.
Endothelin receptor-antagonista		
Boszentán	Nem vizsgálták. Boszentán és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a boszentán plazmaszintjét.	Nelfinavirrel történő együttadáskor monitorozni kell a betegnél a boszentán tolerálhatóságát.
Fájdalomcsillapítók		
80 ± 21 mg metadon naponta 1x > 1 hónap (1250 mg nelfinavir naponta 2x 8 napig)	Metadon AUC ↓47%	Egy betegnél sem tapasztaltak megvonási tüneteket ebben a vizsgálatban. A farmakokinetikai változások miatt azonban várható, hogy néhány betegnél, akik ezt a kombinációt kapták, megvonási tünetek jelentkezhetnek és a metadon adagját emelni kell. A metadon AUC-je csökkenthet, amikor nelfinavirrel adják együtt, ezért a nelfinavirrel történő együttadás során a metadon adagja emelhető.

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Inhalációs/nazális szteroid		
Flutikazon	Flutikazon ↑	Flutikazon-propionát és VIRACEPT együttes adása növelheti a flutikazon-propionát plazmakoncentrációját. Óvatosan alkalmazandó. Megfontolandó a flutikazon-propionát helyettesítése, pl. beklometazonnal, ami nem a CYP3A4-en keresztül metabolizálódik, különösen hosszú távú alkalmazás esetén.
Antidepresszánsok		
Trazodon	Trazodon ↑	VIRACEPT és trazodon együttes adása növelheti a trazodon plazmakoncentrációját. A kombinációt óvatosan kell alkalmazni, és megfontolandó a trazodon alacsonyabb dózisú adagolása.
PDE-5 gátlók pulmonális artériás hipertensio (PAH) kezelésére		
Tadalafil	Nem vizsgálták. Tadalafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a tadalafil plazmaszintjét.	Pulmonális artériás hipertensio kezelésére alkalmazott tadalafil és VIRACEPT együttadása nem javasolt.
Szildenafil	Nem vizsgálták. Szildenafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a sildenafil plazmaszintjét.	Szildenafil és VIRACEPT együttadása ellenjavallt (lásd ellenjavallatok).
PDE-5 gátlók erekciós diszfunkció (ED) kezelésére		
Tadalafil	Nem vizsgálták. Tadalafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a tadalafil plazmaszintjét.	Megnövekedett tadalafil-expozícióval társuló nemkívánatos eseményeket szorosabban monitorozza.
Szildenafil	Nem vizsgálták. Szildenafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a sildenafil plazmaszintjét.	A sildenafil kezdő adagja nem lépheti túl a 25 mg-ot 48 óra alatt. Megnövekedett sildenafil-expozícióval társuló nemkívánatos eseményeket szorosabban monitorozza.
Vardenafil	Nem vizsgálták. Vardenafil és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a vardenafil plazmaszintjét.	Megnövekedett vardenafil-expozícióval társuló nemkívánatos eseményeket szorosabban monitorozza.
Köszvényellenes készítmény		
Kolhicin	Nem vizsgálták. Kolhicin és nelfinavir együttes alkalmazása növelheti a kolhicin plazmaszintjét.	Normális vese- vagy májműködésű betegeknél a kolhicin adagjának csökkentése vagy a kolhicin-kezelés megszakítása javasolt, ha nelfinavir-kezelésre van szükség. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében kolhicin nem adható együtt nelfinavirrel (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás területenként (a vizsgálatban alkalmazott nelfinavir dózisa)	Gyógyszerszintre gyakorolt hatások százalékos változás	Együttadásra vonatkozó javaslatok
Gyógyhatású készítmények		
<i>Orbáncfű</i>	A nelfinavir plazmakoncentrációja csökkenhet az orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) nevű gyógynövénnyel történő együttadás esetén. Az orbáncfű ugyanis indukálja a gyógyszert metabolizáló enzimeket és / vagy a transzport-fehérjéket.	Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket nem szabad nelfinavirral együtt adni. Ha a beteg már orbáncfűvet tartalmazó készítményt szed, akkor abba kell azt hagynia, és a beteg vírusszintjét és ha lehet, nelfinavir szintjét is meg kell határozni. A nelfinavir-szint emelkedhet az orbáncfű szedés abbahagyása után, ezért a nelfinavir dózisának változtatása szükséges lehet. Az orbáncfű indukáló hatása annak elhagyása után még legalább két hétig fennállhat.

↑ Emelkedést jelöl, ↓ Csökkenést jelöl, ↔ Minimális változást jelöl (< 10%)

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Kezeléssel kapcsolatos mellékhatások nem jelentkeztek a patkányokon végzett állatkísérletes reprodukciós vizsgálatokban, olyan adagokban, amelyek a klinikai adagokkal előidézhető szisztémás vérszinthez hasonló vérszintet hoznak létre. Várandós nők körében csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. A VIRACEPT csak akkor adható várandós nőknek, ha a várható előny meghaladja a magzatra való kockázatot.

Tanácsos, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák gyermeküket, a HIV-fertőzés átadásának megelőzése érdekében. Szoptató patkányokon végzett vizsgálatokban a nelfinavir kiválasztódott az anyatejbe. Nincs elegendő információ arról, hogy a nelfinavir átjut-e a humán anyatejbe. Az anyákat VIRACEPT szedése esetén a szoptatás abbahagyására kell utasítani.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VIRACEPT nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A VIRACEPT 250 mg tabletta biztonságosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban tanulmányozták, több mint 1300 betegen. Ezekben a vizsgálatokban résztvevő betegek többsége naponta háromszor 750 mg monoterápiában vagy nukleozid analógokkal kombinálva, ill. naponta kétszer 1250 mg nukleozid analógokkal kombinálva kapta a VIRACEPT-et. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások, melyeknek a nelfinavir alkalmazásával való összefüggése legalábbis lehetséges (vagyis mellékhatások) a következők: hasmenés, hányinger és bőrkiütés. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Mellékhatások a nelfinavirral végzett klinikai vizsgálatokban

A klinikai vizsgálatokban előfordult mellékhatásokat a 2. táblázat foglalja össze.

A lista tartalmazza azokat a jelentős laboratóriumi eltéréseket is, melyeket a nelfinavirral kapcsolatosan figyeltek meg (a 48. héten).

2. táblázat: Mellékhatások és jelentős laboratóriumi eltérések előfordulása a fázis II és fázis III vizsgálatokban (Nagyon gyakori $\geq 10\%$; gyakori $\geq 1\%$ és $< 10\%$)

Szervrendszer	Mellékhatás
A mellékhatás gyakorisága	
3. és 4. fokozat	minden fokozat
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	hasmenés
Gyakori	émelygés, bélgázképződés
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	kiütés
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz- emelkedett aszpartát-aminotranszferáz- szint, neutropenia, emelkedett kreatininszint foszfokinázszint, csökkent neutrofil-szám

Gyermekek és újszülöttek:

Gyermekgyógyászati vizsgálatokban (524 és 556 számú, PACTG 377/725 és PEN-A-7 vizsgálat) összesen körülbelül 400 beteg részesült nelfinavir-kezelésben, maximum 96 hétig. A gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatok során tapasztalt mellékhatás-profil hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltnál. Gyermekek esetében a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény a hasmenés volt. A leggyakrabban tapasztalt laboratóriumi eltérés a neutropenia és a leukopenia volt. Ezekben a vizsgálatokban nemkívánatos események miatt összesen a betegek kevesebb mint 13%-a szakította meg a kezelést.

Forgalomba hozatal követő tapasztalatok a nelfinavirrel

A 4.8 pontban előzőleg nem említett, forgalomba hozatal után spontán jelentett súlyos és nem súlyos mellékhatások (ahol a nelfinavirt egyedüli proteázgátlóként, vagy egyéb antiretrovirális terápiával kombinálva adták), melyeknél nem zárható ki az oki összefüggés a nelfinavirral, az alábbiakban kerülnek összefoglalásra. Minthogy ezek az adatok egy spontán mellékhatás bejelentő rendszerből származnak, a mellékhatások gyakorisága nem hitelesített.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori ($\geq 0,1\% - \leq 1\%$): túlérzékenységi reakciók, köztük bronchospasmus, láz, pruritus, arcödéma és kiütés, maculopapularis vagy bullosus dermatitis.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nem gyakori – ritka ($\geq 0,01\% - \leq 1\%$): A kombinációs antiretrovirális terápia HIV-ferőzött betegeknél megváltoztatja a test zsírszöveteinek eloszlását (szerzett lypodystrophia), beleértve a perifériás és az arcon lévő subcutan zsír mennyiségének csökkenését, az intraabdominális és viscerális zsír mennyiségének növekedését, az emlő hipertrófiáját és a dorsocervicalis zsírfelhalmozódást (lipohypertrophia, bölény púp).

Ritka ($\geq 0,01\% - \leq 0,1\%$): újonnan kialakult diabetes mellitus vagy a fennálló diabetes mellitus súlyosbodása.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori ($\geq 0,1\% - \leq 1\%$): hányás, pancreatitis / emelkedett amilázszint.

Ritka ($\geq 0,01\% - \leq 0,1\%$): haspuffadás.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Ritka ($\geq 0,01\% - \leq 0,1\%$): hepatitis, emelkedett májenzimszintek és sárgaság a nelfinavir és egyéb antiretrovirális vegyület kombinációjakor.

A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): emelkedett CPK, myalgia, myositis és rhabdomyolysis fordult elő proteázgátlókkal, különösen nukleozid analógokkal kombinációban adva.

Ér betegségek és tünetek:

Ritka ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): fokozott spontán vérzés hemofiliás betegeknél.

A bőr és bőralatti szövet betegségei és tünetei:

Nagyon ritka ($\leq 0,01\%$), beleértve az egyedülálló beszámolókat is: erythema multiforme.

Gyermekgyógyászati populáció:

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során további mellékhatásokat is jelentettek, amelyek alább felsorolásra kerülnek. Mivel ezek az adatok egy spontán mellékhatás jelentő rendszerből származnak, a következő mellékhatások gyakorisága nem ismert: hypertriglyceridaemia, anémia, a vér emelkedett tejsavszintje, pneumonia.

Osteonecrosisos esetekről számoltak be különösen a szokásos, ismert rizikófaktorokkal rendelkező betegek és előrehaladott HIV-betegségben szenvedők esetében vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesülteknél. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinációs antiretrovirális terápia olyan anyagszerezzavarokkal járt együtt, mint a trigliceridszint-emelkedés, koleszterinszint-emelkedés, inzulin rezisztencia, hyperglykaemia és hyperlactataemia. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pontot).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Nincs tapasztalat a VIRACEPT akut túlادagolásával emberen. Specifikus antidotum nincs a nelfinavir túlادagolása esetén. Ha szükséges, a fel nem szívódott gyógyszer hánytatással vagy gyomormosással eltávolítható. A fel nem szívódott gyógyszer eltávolítása céljából aktív szén is adható. Minthogy a nelfinavir nagymértékben kötődik fehérjékhez, nem valószínű, hogy a szer a vérből dialízissel eltávolítható.

A nelfinavir túlادagolás elméletileg együtt járhat a QT-idő megnyúlásával az EKG-n (lásd 5.3 pontot is). A túlادagolt betegek megfigyelése indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: közvetlenül ható vírusellenes szerek, ATC kód: J05A E04

Hatásmechanizmus: a HIV-proteáz egy enzim, mely a virális poliprotein prekursorok proteolitikus hasításához szükséges. Ezekből keletkeznek a fertőzőképes HIV-ben található fehérjék. E virális poliproteinek hasítása elengedhetetlen a fertőző vírus éréséhez. A nelfinavir reverzibilisen kötődik a HIV proteáz aktív centrumához és így meggátolja a poliproteinek hasadását, amelynek eredményeként éretlen, nem-fertőző vírusrészecskék képződnek.

Antivirális hatás in vitro: a nelfinavir antivirális aktivitását *in vitro* bizonyították, mind akut, mind krónikus HIV fertőzések esetén lymphoblast sejtvonalakon, a perifériás vérben található lymphocytákon és monocytákon / makrofágokon. A nelfinavir hatékony volt a HIV-1 és HIV-2 számos laboratóriumi törzse és klinikai izolátuma ellen. A nelfinavir EC₉₅ értéke (95% effektív

koncentráció) 7 - 111 nM közé esik (közéérték 58 nM). A nelfinavir additív vagy szinergista hatást mutatott HIV ellen a következő reverz transzkriptáz gátlókkal kombinálva: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanozin (ddI), zalcitabin (ddC), és sztavudin (d4T) a citotoxikus hatás fokozódása nélkül.

Rezisztencia: nelfinavirral szembeni hatástalanság alakulhat ki a 30., 88., és 90. aminosav helyen lévő vírus-proteáz mutációkon keresztül

In vitro: nelfinavir iránt csökkent érzékenységű HIV izolátumokat szelektáltak *in vitro*. Nelfinavirral önmagában, vagy reverz transzkriptáz gátlóval kombinálva kezelt, szelektált betegekből származó HIV-izolátumokat vizsgáltak a fenotípus (n = 19), és a genotípus (n = 195, melyből 157 volt értékelhető) változás szempontjából a klinikai vizsgálatokban egy 2 - 82 hetes periódus alatt. Egy vagy több vírus-proteáz mutációt találtak a 30., 35., 36., 46., 71. és 88. aminosav helyen az értékelhető izolátummal rendelkező betegek > 10%-ánál. 19 beteg közül, akik klinikai izolátumán fenotípus és genotípus értékelést egyaránt végeztek, 9 beteg izolátuma mutatott csökkent érzékenységet (5 - 93-szoros) nelfinavir iránt *in vitro*. Mind a 9 betegből származó izolátum tartalmazott egy vagy több mutációt a vírus-proteáz génben. A 30. aminosav látszott a leggyakoribb mutációs helynek.

Keresztrezisztencia in vitro: nelfinavir terápia során 5 betegből nyert HIV izolátumok 5 - 93-szoros nelfinavir iránti érzékenység-csökkenést mutattak *in vitro* a megfelelő alapizolátumokhoz hasonlítva, de nem mutattak egyező érzékenység-csökkenést indinavir, ritonavir, szakinavir vagy amprenavir iránt *in vitro*. Ezzel ellentétben, ritonavir terápia után 7 klinikai izolátum közül 6, melynek csökkent a ritonavir iránti érzékenysége (8 - 113-szoros) *in vitro* az alapértékhez viszonyítva, nelfinavir iránt is csökkent érzékenységet mutatott *in vitro* (5 - 40-szeres). Egy HIV izolátum melyet egy szakinavirral kezelt betegből nyertek csökkent érzékenységet mutatott szakinavir iránt (7-szeres), de nem mutatott egyező érzékenység-csökkenést a nelfinavir iránt. A keresztrezisztencia a nelfinavir és a reverz transzkriptáz gátlók között nem valószínű, mert különbözőek a célnzimek. Olyan klinikai izolátumok (n = 5), melyek érzékenysége zidovudin, lamivudin, vagy nevirapin iránt csökkent, teljes mértékben érzékenyek maradtak nelfinavir iránt *in vitro*.

In vivo: A nelfinavir monoterápiát vagy nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin vagy sztavudin kombinált kezelést kapó betegektől származó, értékelhető izolátumok (n = 157) vírus proteázában a D30N mutáció összesített előfordulása 54,8% volt. A primer PI rezisztenciával együtt járó, többi mutáció összesített előfordulása az L90M helyen 9,6% volt, míg a 48., 82. és 84. helyen nem figyeltek meg szubsztitúciót.

Klinikai farmakodinámiai adatok: a nelfinavir kezelés önmagában vagy más antiretrovirális szerekkel kombinálva igazoltan csökkenti a vírusterhelést és növeli a CD4 sejtszámot HIV-1 szeropozitív betegeken. A nelfinavir monoterápiával megfigyelt HIV-RNS csökkenés kevésbé kifejezett és rövidebb időtartamú volt. A nelfinavir hatását (önmagában vagy más antiretrovirális szerekkel kombinálva) a betegség aktivitásának biológiai markereire, azaz a CD4 sejtszáma és a vírus RNS-re különböző HIV-1 fertőzött betegeken végzett vizsgálatokban értékelték.

Összehasonlították a naponta kétszer adott és a naponta háromszor adott VIRACEPT 250 mg-os tabletta hatásosságát olyan betegeken akik még nem kaptak proteázgátló (PI) kezelést. Egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban összehasonlították a naponta kétszer adott 1250 mg nelfinavir és a naponta háromszor adott 750 mg nelfinavir gátló hatását a HIV-RNS-re PI-vel nem kezelt betegeken, akik sztavudint (30 - 40 mg naponta kétszer) és lamivudint (150 mg naponta kétszer) is kaptak.

Azon betegek aránya, akik HIV RNS-e a kimutathatósági határ (LOQ) alatt volt (szenzitív és ultraszenzitív mérések) a 48. héten				
Mérés	Analízis	Viracept naponta 2x (%)	Viracept naponta 3x (%)	95% CI
Szenzitív	Megfigyelt adatok	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)
Ultraszenzitív	Megfigyelt adatok	114/164 (70%)	125/169 (74%)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61%)	136/206 (66%)	(-15, +4)
	ITT (NC=F)	114/200 (57%)	125/206 (61%)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward (Az utolsó elvégzett megfigyelés)

ITT= Intention to Treat (A kezelésbe összesen bevont betegek)

NC=F: Non-completers = Failures (A kezelést nem befejezők = sikertelenek)

A naponta kétszer történő adagoláskor szignifikánsan magasabb nelfinavir csúcs plazmaszint alakult ki a napi háromszor történő adagoláshoz hasonlítva. A többi farmakokinetikai paraméterben is, nem-szignifikáns különbségeket észleltek, melyek nem mutattak kedvező eltérést egyik kezelési mód javára sem. Bár az 542-es vizsgálat döntően antiretrovirális szerrel még nem kezelt betegeken nem mutatott a hatásosságot illetően statisztikailag szignifikáns különbséget a kétféle kezelési mód között, ezeknek az adatoknak a jelentősége antiretrovirális terápiában már részesült betegek esetében még nem ismert.

Egy vizsgálatban 297 HIV-1 szeropozitív beteg zidovudint és lamivudint plusz nelfinavirt kapott (2 különböző dózisban), vagy csak zidovudint és lamivudint önmagában. az átlagos CD4 sejtszám 288 sejt/mm³ és az átlagos kiindulási plazma HIV-RNS 5,21 log₁₀ kópia/ml (160.394 kópia/ml) volt. A HIV-RNS átlagos csökkenése PCR meghatározással (< 400 kópia/ml) a 24. héten 2,33 log₁₀ volt azokon a betegeken, akik kombinált terápiát kaptak naponta háromszor adott 750 mg nelfinavirral, míg 1,34 log₁₀ volt azokon a betegeken, akik csak zidovudint és lamivudint kaptak. A 24. héten azon betegek százaléka, akik plazma HIV-RNS szintje a mérési módszer kimutathatósági határa alá csökkent (< 400 kópia/ml) 81%, volt naponta háromszor adott 750 mg nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin csoportban, ill. 8% a csak zidovudint és lamivudint kapó csoportban. Az átlagos CD4 sejtszám a 24. héten 150 sejt/mm³-rel nőtt a naponta háromszor adott nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin csoportban ill. 95 sejt/mm³-rel nőtt a csak zidovudin, ill. lamivudin csoportban. A 48. héten a naponta háromszor adott nelfinavir plusz zidovudin és lamivudin csoportban a betegek 75%-a meghatározási módszer kimutathatósági határa alatt maradt (400 kópia/ml); ebben a csoportban a CD4 sejtszám átlagos növekedése 198 sejt/mm³ volt a 48. héten.

A biztonságosság és tolerálhatóság gyakorlatilag nem különbözött a naponta kétszer és a naponta háromszor kezelt két csoportban, mindkét csoportban ugyanolyan arányban fordultak elő a különböző intenzitású mellékhatások, tekintet nélkül a vizsgált szerrel való összefüggésre.

A túlnyomórészt CYP 3A4 által metabolizált HIV-1 proteázgátlók vérszintje emelhető kisdózisú ritonavir együttdadásával, mert a ritonavir ezt a metabolizmust gátolja. Egyes proteázgátlók esetében, melyeknél előfordul ez az interakció, szükséges a kisdózisú ritonavirral történő együttdadás (boosting) a plazmaszint emelése és az antivirális hatékonyság optimalizálása céljából. A túlnyomórészt CYP 3A4 és csak részben CYP 3A4 által metabolizált nelfinavir plazma szinje jelentős mértékben nem emelkedik ritonavirral történő együttdadás esetén, ezért a nelfinavirt nem szükséges kisdózisú ritonavirral együttdadni. Két vizsgálatban a nelfinavir (nem-támogatott) biztonságosságát és hatásosságát hasonlították ritonavirral támogatott proteázgátlókéhoz, mindegyiket más vírusellenes szerrel kombinációban adva.

Az M98-863 randomizált, kettős vak vizsgálatban 653 retrovírusellenes szerekkel még nem kezelt betegen hasonlították össze a lopinavir/ritonavir kezelést (400/100 mg naponta kétszer, n=326) a nelfinavir kezeléssel (750 mg naponta háromszor, n=327), mindkettőt lamivudin (150 mg naponta kétszer) és stavudin (40 mg naponta kétszer) kezeléssel kombinációban adva. A medián kiindulási HIV-1 RNS 4,98 log₁₀ kópia/ml ill. 5,01 log₁₀ kópia/ml volt a nelfinavirral, ill. a lopinavir/ritonavirral kezelt csoportokban. A medián kiindulási CD4+ sejtszám 232 sejt/mm³ volt mindegyik csoportban. A 48. héten a nelfinavirral kezelt betegek 63%-ának és a lopinavir/ritonavirral kezelt betegek 75%-ának

volt a HIV-1 RNS értéke <400 kópia/ml. A nelfinavirral kezelt betegek 52%-ának és a lopinavir/ritonavirral kezelt betegek 67%-ának <50 kópia/ml volt a HIV-1 RNS értéke (kezelésbe bevont betegek, a hiányzó = sikertelen kezelés). A CD4+ sejtszám alapértékhez viszonyított növekedése a 48. héten 195 sejt/mm³ volt a nelfinavir és 207 sejt/mm³ a lopinavir/ritonavir csoportokban. A 48 hetes terápiás periódus folyamán a lopinavir/ritonavir csoportban statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban volt a HIV-1 RNS <50 kópia/ml, mint a nelfinavir csoportban.

Az APV30002 randomizált, nyílt vizsgálatban 649 retrovírusellenes szerrel még nem kezelt, előrehaladott HIV-1 betegségben szenvedő betegen összehasonlították a fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg naponta egyszer n=322) kezelést a nelfinavir (1250 mg naponta kétszer, n=327) kezeléssel, mindkettőt kombinációban adva lamivudin (150 mg naponta kétszer) és abacavir (300 mg naponta kétszer) kezeléssel. A medián kiindulási HIV-1 RNS érték mindkét kezelési csoportban 4,8 log₁₀ kópia/ml volt. A medián kiindulási CD4+ sejtszám 177 ill. 166x10⁶ sejt/l volt a nelfinavirral, ill. a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban. A 48. héten nem volt különbség a két csoport között, a nelfinavirrel kezelt csoportban a betegek 68%-ának és a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban a betegek 69%-ának volt a HIV-1 RNS értéke <400 kópia/ml, továbbá a nelfinavirral kezelt betegek 53%-ának ill. a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt betegek 55%-ának <50 kópia/ml volt a HIV-1 RNS értéke (kezelésbe bevont betegek, a rebound/abbahagyás = sikertelen kezelés). A kiindulási CD4+ sejtszám median emelkedése a 48 hét alatt 207 sejt/mm³ volt a nelfinavir és 203 sejt/mm³ a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban. A virológiai sikertelenség nagyobb volt a nelfinavirrel kezelt csoportban (17%), mint a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban (7%). A kezelést igénylő NRTI rezisztencia szignifikánsan ritkább volt a fosamprenavir/ritonavirrel kezelt csoportban mint a nelfinavirrel kezelt csoportban (13% vs. 57%; p<0.001).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nelfinavir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges önkénteseken és HIV-fertőzött betegeken vizsgálták. Nem volt lényeges különbség az egészséges önkéntesek és a HIV-fertőzött betegek között.

Felszívódás: egyszeri vagy ismételt, étkezés közben bevett 500 - 750 mg-os orális adagok után (2 - 3 db 250 mg-os tablettát) a csúcs nelfinavir plazmakoncentráció tipikusan 2 - 4 óra alatt alakult ki.

Többszöri adagolás után, 750 mg-ot adva 8 óránként 28 napig (egyensúlyi állapot), az átlagos csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 3 - 4 µg/ml, a következő dózis beadása előtt mért legalacsonyabb plazmakoncentráció pedig 1 - 3 µg/ml volt. A dózisarányosnál nagyobb nelfinavir plazmakoncentráció emelkedést figyeltek meg egyszeri adagok után, ez azonban több adag után nem volt megfigyelhető.

Egy HIV-pozitív betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban 28 napig adtak naponta kétszer 1250 mg-ot és ezt hasonlították össze 28 napig naponta háromszor adott 750 mg-mal. A VIRACEPT-et naponta kétszer adagolva (n=10) a nelfinavir C_{max} 4,0 ± 0,8 µg/ml, a reggeli, ill. az esti minimum koncentráció 2,2 ± 1,3 µg/ml, ill. 0,7 ± 0,4 µg/ml volt. Naponta háromszor adott VIRACEPT (n=11) esetén a nelfinavir csúcs plazmakoncentráció (C_{max}) 3,0 ± 1,6 µg/ml és a reggeli, ill. az esti minimum koncentráció 1,4 ± 0,6 µg/ml, ill. 1,0 ± 0,5 µg/ml volt. A reggeli és délutáni vagy esti minimum koncentráció különbözősége a naponta kétszer és háromszor történő adagolás esetén azon egészséges önkénteseken is megfigyelhető volt, akik pontosan 8 vagy 12 órás különbséggel kapták a gyógyszert.

A nelfinavir farmakokinetikája hasonló a naponta kétszer és a naponta háromszor történő adagolásnál. A nelfinavir AUC₀₋₂₄ 1250 mg naponta kétszeri adagolásánál 52,8 ± 15,7 µg•h/ml (n=10), 750 mg naponta háromszori adagolásánál 43,6 ± 17,8 µg•h/ml (n=11) volt. A minimum gyógyszer szintek legalább 20-szor nagyobbak maradtak, mint az átlagos IC₉₅ a teljes adagolási intervallum során mindkét adagolási sémánál. Annak klinikai jelentőségét, hogy az *in vitro* mérések összefüggésbe hozhatók a gyógyszer hatékonyságával és a klinikai eredményekkel, még nem állapították meg. A dózisarányosnál nagyobb emelkedést figyeltek meg a nelfinavir plazmakoncentrációjában egyetlen adag beadása után; többszöri adás után azonban ez nem következett be.

A VIRACEPT abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

A táplálék felszívódásra gyakorolt hatása orális adagoláskor

A táplálék növeli a nelfinavir expozícióját, és csökkenti a nelfinavir farmakokinetikai változékonyságát az éhomi állapothoz képest. Egy vizsgálatban egészséges önkéntesek egyszeri 1250 mg-os VIRACEPT dózist (5×250 mg tabletta) kaptak éhomi vagy étkezés utáni állapotban (három, különböző kalória- és zsírtartalmú étel). Egy második vizsgálatban egészséges önkéntesek egyszeri 1250 mg-os VIRACEPT dózist (5×250 mg tabletta) kaptak éhomi vagy étkezés utáni állapotban (két, különböző zsírtartalmú étel). A két vizsgálatból származó eredmények az alábbi táblázatban kerültek összefoglalásra.

1250 mg VIRACEPT (5×250 mg tabletta) adását követően a nelfinavir AUC-, $C_{\max}$ - és $T_{\max}$ -értékeinek étkezés utáni növekedése, éhomi állapothoz viszonyítva

kcal	Zsír %	Vizsgáltak száma	Az AUC-ben bekövetkező növekedés szorzója	A $C_{\max}$ -ban bekövetkező növekedés szorzója	$T_{\max}$ növekedés (óra)
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

1250 mg VIRACEPT (5×250 mg tabletta) adását követően a nelfinavir AUC-, $C_{\max}$ - és $T_{\max}$ -értékeinek növekedése alacsony zsírtartalmú (20%) vs magas zsírtartalmú (50%) étkezést követő állapotban, éhomi állapothoz viszonyítva

kcal	Zsír %	Vizsgáltak száma	Az AUC-ben bekövetkező növekedés szorzója	A $C_{\max}$ -ban bekövetkező növekedés szorzója	$T_{\max}$ növekedés (óra)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

A nelfinavir-expozíció a VIRACEPT-tel együtt fogyasztott ételek kalória- vagy zsírtartalmának növelésével nő.

Eloszlás: A nelfinavir nagymértékben kötődik a szérum fehérjékhez ($\geq 98\%$). Mind állaton, mind emberen a becsült eloszlási térfogat ($2 - 7$ l/ttkg) meghaladta a teljestest víztartalmát, ami arra utal, hogy a nelfinavir nagymértékben penetrál a szövetekbe.

Metabolizmus: *In vitro* vizsgálatok során kimutatták, hogy több citokróm P450 izoenzim, köztük a CYP 3A, CYP 2C19, CYP 2C9 és a CYP 2D6 végzi a nelfinavir lebontását. Egy fő és néhány kisebb mennyiségű oxidált metabolitot találtak a plazmában. A fő oxidált metabolit M8 (terc-butil-hidroxi-nelfinavir) *in vitro* antivirális hatása azonos az anyavegyületével, keletkezését a citokróm CYP 2C19 katalizálja. Az M8 metabolit további lebomlását valószínűleg a CYP 3A4 katalizálja. Azon személyek esetében, akik normális CYP 2C19 aktivitással rendelkeznek, a metabolit plazmaszintje kb. 25%-a a nelfinavir és származékai összesített plazmakoncentrációjának. Várható, hogy a gyenge CYP 2C19 metabolizálók körében vagy azok esetében, akik egyidejűleg erős CYP 2C19 gátlókat kapnak (lásd 4.5 pontot), a nelfinavir plazmakoncentráció emelkedik, míg a terc-butil-hidroxi-nelfinavir-szintje elhanyagolhatóan alacsony, vagy mérhetetlen lesz.

Elimináció: az orálisan egyszer adott adagok ($24 - 33$ l/h) és többször adott adagok ($26 - 61$ l/h) eliminációs számításai azt jelzik, hogy a nelfinavir közepes - ill. nagymértékben jut be a májba. A terminális plazma felezési idő általában $3,5 - 5$ óra. Egy orális 750 mg-os ^{14}C nelfinavir adag túlnyomó része (87%) a székletből volt visszanyerhető, az össz faecalis radioaktivitás nelfinavirból (22%) és számos oxidált metabolitból állt (78%). Az adagoknak csak $1 - 2\%$ -át nyerték vissza a vizeletből, amely túlnyomórészt változatlan nelfinavir volt.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokon:

Gyermekek:

2 és 13 éves kor közötti gyermekeken, az orálisan adott nelfinavir eliminációja kétszer - háromszor gyorsabb, mint felnőttek esetében nagy interindividuális változékonyság mellett.

VIRACEPT belsőleges port vagy filmtablettát étkezés során naponta háromszor 25 - 30 mg/ttkg dózisban adva hasonló egyensúlyi plazmakoncentráció érhető el, mint a naponta háromszor 750 mg-os adagot kapó felnőtteknél.

A nelfinavir farmakokinetikáját gyermekkorú betegeken 5 vizsgálatban tanulmányozták, újszülött kortól 13 éves korig. A betegek naponta háromszor vagy kétszer kaptak VIRACEPT-et tápszerrel vagy ételmiszerrel. Az alkalmazott dózisok és azokhoz társított AUC₂₄-értékek az alábbi táblázatban kerültek összefoglalásra.

Dinamikus egyensúlyi állapotban a nelfinavir AUC₂₄-értékeinek összesítése a gyermekgyógyászati vizsgálatokban

Protokoll száma	Alkalmazott dózis ¹	N ²	Életkor	Viracept-tel fogyasztott ételmiszer	AUC ₂₄ (mg•óra/l) számtani középérték ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg naponta háromszor	14	2-13 éves	Por bevétele tejjel, folyékony tápszerrel, pudinggal vagy vízzel könnyű étel részeként, vagy tabletták bevétele könnyű étellel	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg naponta kétszer	6	3-11 éves	étellel	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg naponta háromszor	11	2-9 hónapos	tejjel	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg naponta kétszer	12	2-9 hónapos	tejjel	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg naponta kétszer	10	6 hetes	Por bevétele vízzel, tejjel, folyékony tápszerrel, szójatápszerrel, szójatejjel, vagy diétás étrendkiegészítővel	44,1 ± 27,4
			1 hetes		45,8 ± 32,1

¹ A protokoll által előírt dózis (tényleges dózis határok)

² N: vizsgált betegek száma, akiknél a farmakokinetikai eredmények értékelhetők

³ Maradék-értékek nem kerültek feltüntetésre a táblázatban, mivel nem minden vizsgálatnál elérhetőek

Farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre az AG1343-556 számú vizsgálatból is, amelyben naponta háromszor 25-35 mg/kg dózisú VIRACEPT-et kapott 86 beteg (2-12 éves). Az AG1343-556 számú vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok variábilisabbak, mint a többi gyermekgyógyászati vizsgálatból származó adatok; az AUC₂₄-re vonatkozó 95%-os konfidencia intervallum 9-121 mg•óra/l volt.

Összességében a VIRACEPT gyermekkorú populációban történő alkalmazása nagyobb variabilitású gyógyszer-expozícióval társul. A gyermekkorú betegeknek a nagyobb variabilitás az inkonzisztens táplálkozás következménye lehet.

Idősek:

Idős embereken nincs adat.

Májkárosodás:

A nelfinavir farmakokinetikáját HIV-pozitív, májelégtelenségben szenvedő betegeknek több dózis adása után nem vizsgálták.

A nelfinavir farmakokinetikáját vizsgálták egy 750 mg-os adag beadása után májkárosodott betegeken és egészséges önkénteseken. A nelfinavir AUC 49 - 69%-kal emelkedett a májkárosodott betegeken (Child-Turcotte Osztályok A-tól C-ig), az egészségesekhez hasonlítva. E vizsgálat eredményei alapján nem adható specifikus ajánlás a nelfinavir adagolására vonatkozóan.

Egy másik vizsgálatban a nelfinavir (naponta kétszer 1250 mg, 2 hétig) dinamikus egyensúlyi farmakokinetikáját vizsgálták felnőtt, HIV-szeronegatív és enyhe (Child-Pugh A stádium; n=6) vagy közepes fokú (Child-Pugh B stádium; n=6) májkárosodásban szenvedő betegeknek. Összehasonlítva a normális májműködésű kontroll-csoport és az enyhe májkárosodásban szenvedők nelfinavir AUC- és C_{max} -értékeit, nem találtak lényeges különbséget, de sorrendben 62%-os és 22%-os növekedést tapasztaltak a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az *in vitro* vizsgálatok során a klónozott, humán szívben lévő káliumcsatornákat (hERG) a nelfinavir és aktív metabolitja, az M8, nagy koncentrációban gátolta. A hERG káliumcsatornákat a nelfinavir és az M8 olyan koncentrációkban gátolta 20%-kal, amelyek kb. 4 - 5-ször, ill. 70-szer nagyobbak voltak, mint az átlagos szabad terápiás szint emberen. Ezzel ellentétben, nem figyeltek meg olyan hatást, mely a QT-intervallum megnyúlására utalt az EKG-n hasonló dózisok esetén kutyán, vagy izolált szívszöveten. Ezeknek az *in vitro* adatoknak a klinikai jelentősége nem ismert. Azonban, a QT-intervallumot ismerten megnyújtó készítmények adatai alapján a hERG káliumcsatornákat > 20%-os gátlása klinikailag fontos lehet. Ezért a QT-intervallum megnyúlásának lehetőségére túladagolás esetén gondolni kell (lásd 4.9 pontot).

Akut és krónikus toxicitás: az orális akut és krónikus toxicitási vizsgálatokat egereken (500 mg/ttkg/nap), patkányokon (1000 mg/ttkg/nap adagig) és majmokon (800 mg/ttkg/nap adagig) végeztek. Patkányok esetében nőtt a máj tömege és dózisfüggő thyreoidea follicularis sejt hipertrófiát figyeltek meg. Testtömegvesztést, általános fizikai leromlást és nyilvánvaló emésztőrendszeri toxicitást figyeltek meg majmok esetében.

Mutagenitás: *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban metabolikus aktivációval vagy anélkül a nelfinavirnak nem volt mutagén vagy genotoxikus hatása.

Karcinogenitás: Kétéves orális karcinogenitási vizsgálatokat végeztek nelfinavirral egereken és patkányokon. Egereken különböző adagokat adva 1000 mg/kg/nap adagig nem észleltek onkogén hatást. Patkányoknak 1000 mg/ttkg/nap adagot 2 évig adva, nőtt a pajzsmirigy follicularis sejt adenoma és karcinoma előfordulása a kontrollokhoz viszonyítva. A szisztémás expozíció három - négyszerese volt az emberen észleltnek terápiás dózisokat adva. 300 mg/ttkg/nap adása fokozta a pajzsmirigy follicularis sejt adenoma előfordulását. A krónikus nelfinavir adagolás patkányokon enzimindukciónak megfelelő hatást okozott, amely a patkányokat pajzsmirigy daganatokra hajlamosította, az embereket viszont nem. A bizonyítékok súlya alapján nem valószínű, hogy a nelfinavir karcinogén hatást fejt ki emberen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Egy tabletta a következő segédanyagokat tartalmazza:

Tabletta magja:

kalcium-szilikát

krospovidon

magnézium-sztearát

indigokármin (E132) por formájában.

Tabletta filmbevonata:

Hipromellóz

Glicerín-triacetát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti dobozban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A VIRACEPT filmtabletták HDPE gyermekbiztonsági zárókupakkal és zárófóliával ellátott 270 vagy 300 tablettát tartalmazó HDPE műanyag tartályban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Sharn Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az első engedélyezés dátuma: 1998. 01. 22.

Az utolsó megújítás dátuma: 2008. 01. 23

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

VIRACEPT 50 mg/g belsőleges por:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1.
D-79639 Grenzach-Whylen
Németország

VIRACEPT 250 mg filmtabletta:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1.
D-79639 Grenzach-Whylen
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal, hogy a forgalomba hozatali engedélyezési kérelem 1.8.2 moduljában található Kockázatkezelési terv 2007. július 30-i 1. változatában elfogadottat, illetve a Kockázatkezelési terv bármely következő, a CHMP beleegyezésével történő aktualizálása szerint a Farmakovigilancia tervben részletezett vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket elvégzi.

A CHMP Emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó Kockázatkezelési rendszerekről szóló irányelve szerint a Kockázatkezelési terv aktualizált változatát a következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) egy időben kell benyújtani.

Ezenkívül aktualizált Kockázatkezelési tervet kell benyújtani

- Amennyiben olyan új információ áll rendelkezésre, amely hatással lehet a jelenlegi Biztonságossági leírásra, a Farmakovigilancia tervre, illetve a kockázat-minimalizálási tevékenységekre
- 60 napon belül, lényeges (farmakovigilanciái vagy kockázat-minimalizálási) mérföldkő elérésekor
- Az Európai Gyógyszerügynökség kérésére

PSUR: A forgalombahozatali engedély jogosultja évenként benyújtja a PSUR-t.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viracept 50 mg/g belsőleges por
Nelfinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A tartály 144 g belsőleges port tartalmaz. A belsőleges por egy grammja 50 mg nelfinavirnak megfelelő nelfinavir-mezilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még édesítőként aszpartámot (E951), szacharóz-palmitátot, káliumot, természetes és mesterséges ízesítő anyagokat, továbbá egyéb összetevőket. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

144 g belsőleges por

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne a tartályban készítse el az oldatot

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

EU/1/97/054/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

viracept 50 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viracept 50 mg/g belsőleges por
Nelfinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges por egy grammja 50 mg nelfinavirnak megfelelő nelfinavir-mezilátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még E951-et, szacharóz-palmitátot, káliumot.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

144 g

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne a tartályban készítse el az oldatot

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

‘Logo’

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/054/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viracept 250 mg filmtabletta
Nelfinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 292,25 mg nelfinavir-mezilátot tartalmaz, mely 250 mg nelfinavir szabad bázisnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még színező anyagként indigókármint (E132), továbbá egyéb összetevőket.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

270 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÉBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/054/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

viracept 250 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viracept 250 mg filmtabletta
Nelfinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 250 mg nelfinavirt tartalmaz (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

270 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

‘Logo’

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/01/097/054/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viracept 250 mg filmtabletta
Nelfinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 292,25 mg nelfinavir-mezilátot tartalmaz, mely 250 mg nelfinavir szabad bázisnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még színező anyagként indigókármint (E132), továbbá egyéb összetevőket.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

300 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/054/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

viracept 250 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Viracept 250 mg filmtabletta
Nelfinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy filmtabletta 250 mg nelfinavirt tartalmaz (mezilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

300 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

‘Logo’

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/054/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

VIRACEPT 50 mg/g belsőleges por

Nelfinavir

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viracept és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viracept szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Viracept-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viracept-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRACEPT ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Milyen típusú gyógyszer a Viracept?

A Viracept egy nelfinavir nevű gyógyszert tartalmaz, ami egy „proteázgátló”. Ez a gyógyszerek egy olyan csoportjába tartozik, amelyet retrovírusellenes szereknek nevezünk.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Viracept?

A Viracept, más „retrovírusellenes” szerekkel együtt:

- hatásos a Humán Immunhiányt okozó Vírus (HIV) ellen. Segít csökkenteni a HIV részecskék számát a vérben,
- megnöveli néhány olyan sejt számát a vérben, amely segít a fertőzés elleni küzdelemben. Ezeket CD4 fehérvérsejteknek nevezik. HIV fertőzés esetén főként ezeknek a száma csökken. Ez számos fertőzés kialakulásának veszélyét megnövelheti.

A Viracept nem gyógyítja meg a HIV fertőzést. Ön a HIV fertőzés miatt továbbra is megkaphat más fertőzéseket vagy betegségeket. A Viracept-kezelés nem gátolja meg, hogy a vérével vagy szexuális kapcsolat révén másoknak átadja a HIV fertőzést. Emiatt a Viracept-kezelés ideje alatt minden szükséges óvintézkedést meg kell tennie, hogy ne adja át másoknak a vírust.

2. TUDNIVALÓK A VIRACEPT SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Viracept-et, ha:

- Ön allergiás a nelfinavirre vagy a készítmény bármely segédanyagára (lásd 6. pont „További információk” c. részt)
- Ön a 2. pontban található „A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek” első felében olvasható „Ne szedje a Viracept-et...” kezdetű részben felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

Ne szedje a Viracept-et, ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre.

A Viracept fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A Viracept szedése előtt beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével ha:

- veseproblémái vannak,
- magas a vércukorszintje (diabétesz),
- egy ritka, öröklődő véralvadási zavarban, úgynevezett „hemofiliában” szenved,
- hepatitisz B vagy C vírus által okozott májbetegségben szenved. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálat elvégzését kérheti.

Ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre vagy nem biztos bennük, a Viracept szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B vagy C-ben szenvedő betegeken retrovírusellenes kezelés esetén fennáll a súlyos, esetleg halálos kimenetelű májkárosodás fellépésének fokozott kockázata, ezért a májfunkció ellenőrzése céljából vérvizsgálatok végzésére is szükség lehet. Beszéljen orvosával, ha májbetegsége van vagy volt.

Testzsír

A kombinált retrovírusellenes kezelés a zsíreloszlás változása miatt a test formájának megváltozását okozhatja. A zsír eltűnhet a lábokról, karokról és az arcról, és felhalmozódhat a hason és más belső szervekben, a mellék megnagyobbodhatnak és a nyak hátsó részén zsírpúp jelenhet meg (bölénypúp). Ezen állapotok oka és egészségre gyakorolt hosszú távú hatásai jelenleg nem ismertek. Forduljon orvosához, ha a testzsír eloszlásával kapcsolatosan változásokat észlel.

Korábbi fertőzések jelei

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, és akiknek a kórtörténetében ún. opportunist fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésből származó gyulladásra utaló panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó, tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Csontrendszeri problémák (oszteonekrózis)

Kombinált antiretrovirális terápiában részesült betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos kockázati tényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, kortikoszteroidok alkalmazása, alkoholfogyasztás, súlyos immunszuppresszió, magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll környékén) és neheztített mozgás. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük, azonnal jelezze orvosának.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és gyógynövénykészítményeket is. Ez azért fontos, mert a Viracept befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Emellett néhány egyéb gyógyszer is befolyásolhatja a Viracept hatását.

Ne szedje a Viracept-et, és beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- ergot-származékokból, mint pl. kabergolinból, ergotaminból vagy lizuridból készült gyógyszerek (Parkinson-kórra vagy migrénre),
- orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítmények (depresszió enyhítésére vagy hangulatjavítóként),
- rifampicin (tuberkolózisra (TBC)),
- terfenadin és asztemizol (allergiára),
- pimozyd (pszichiátriai problémákra),
- amiodaron vagy kinidin (szívritmuszavarok kezelésére),

- fenobarbitál vagy karbamazepin (görcsrohamokra, epilepsziára),
- triazolám vagy szájon át alkalmazott midazolám (szorongásra vagy az alvás elősegítésére),
- ciszaprid (gyomorégésre vagy emésztőrendszeri problémákra),
- omeprazol (a gyomorban, illetve a nyombélben lévő fekélyek kezelésére),
- alfuzozin (jóindulatú prosztata-megnagyobbodásra),
- szildenafilfil (a tüdőverőérben lévő magas vérnyomásra - pulmonális artériás hipertóniára),
- szimvasztatin vagy lovasztatin (vérzsírok szintjének csökkentésére).

Ne szedje a Viracept-et, és mondja el kezelőorvosának, ha a fentiek bármelyikét szedi. Ha nem biztos benne, a Viracept szedése előtt beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészával.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb HIV-ellenes szerek, pl. ritonavir, indinavir, szakinavir és delavirdin, amprenavir, efavirenz vagy nevirapin,
- szájon át alkalmazott fogamzásgátlók tabletták. A Viracept meggátolhatja a szájon át alkalmazott fogamzásgátló tabletták hatását, ezért más fogamzásgátló módszer (pl. óvszer) alkalmazása szükséges a Viracept-kezelés alatt,
- kalciumcsatorna-blokkolók, mint pl. bepridil (szívbetegségekre),
- az immunrendszer működését gátló szerek, mint pl. takrolimus vagy ciklosporin,
- gyógyszerek, melyek a gyomorsavat csökkentik, mint pl. lanzoprazol,
- flutikazon (szénanáthára),
- fenitoin (görcsrohamokra vagy epilepsziára),
- metadon (kábitószer-függőségre),
- szildenafilfil (merevedés elősegítésére vagy fenntartására),
- tadalafil (pulmonális artériás hipertóniára, vagy erekció kiváltására vagy fenntartására),
- vardenafil (pulmonális artériás hipertóniára, vagy erekció kiváltására vagy fenntartására),
- ketokonazol, itraconazol vagy flukonazol (gombás fertőzésekre),
- rifabutin, eritromicin vagy klaritromicin (bakteriális fertőzésekre),
- injekcióban adott midazolám vagy diazepam (szorongásra vagy alvás elősegítésére),
- fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptilin vagy trazodon (depresszióra),
- atorvasztatin vagy más sztatinok (vérzsírok szintjének csökkentésére),
- szalmeterol (asztmára vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségekre),
- warfarin (vérrög kialakulás kockázatának csökkentésére),
- kolhicin (köszvényes rohamra vagy Mediterrán-lázra),
- boszentán (pulmonális artériás hipertóniára).

Ha a fentiek bármelyikét szedi vagy nem biztos benne, a Viracept szedése előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

A Viracept egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Viracept-et étkezés közben kell bevenni. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a szervezetében a teljes hatását kifejtsen.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

- A Viracept szedése előtt közölje orvosával, ha terhes vagy terhességet tervez.
- A Viracept-kezelés során ne szoptasson, mivel átadhatja a HIV fertőzést a gyermekének.
- A Viracept meggátolhatja a szájon át alkalmazott fogamzásgátlók (tabletták) hatását, ezért a Viracept-kezelés alatt más fogamzásgátló módszer (pl. óvszer) alkalmazása szükséges.
- Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viracept valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Fontos információk a Viracept egyes összetevőiről

- A készítmény szacharózt tartalmaz, ami a cukrok egyik fajtája. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert. Adagonként 5,9 mg szacharózt tartalmaz, amit diabétesz mellitusz (cukorbetegség) esetén figyelembe kell venni.
- A készítmény aszpartámot tartalmaz, amely fenilalanin forrás. Fenilketonuriában szenvedő betegek esetében ártalmas lehet.
- A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (39 mg) per adag káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag káliummentes.

Ha a fentiek bármelyike fennáll Önnél vagy nem biztos benne, a Viracept szedése előtt beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A VIRACEPT-ET?

A Viracept-et kizárólag az orvos által előírtak szerint alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A szokásos adagolást az alábbiakban ismertetjük. Kérjük, pontosan kövesse az előírásokat, hogy a Viracept teljes hatását ki tudja fejteni.

A Viracept por olyan betegeknek ajánlott, akik nem tudják lenyelni a kapszulát. A Viracept tabletta általában felnőtteknek és idősebb gyermekeknek ajánlott. Belsőlegesen por helyett Viracept tabletta adható olyan kisebb gyermekeknek, akik le tudják nyelni a tablettát. Ha a por helyett tablettát akar szedni, kérjük olvassa el a Viracept 250 mg filmtabletta betegtájékoztatóját.

Hogyan készítse el a Viracept-et

A dobozban két adagolókanál van:

- Egy fehér (1 g) adagolókanál
- Egy kék (5 g) adagolókanál

Mérjen ki egy kanál port. A port úgy kell kimérnie az egyik adagolókanállal, hogy a másik nyelével lesimítja a kanálban lévő por feleslegét (lásd az alábbi ábrát).



- A port összekeverhető kis mennyiségű vízzel, tejjel, gyermektápszerrel, szójatápszerrel, szójatejjel, folyékony táplálék-kiegészítőkkel vagy pudinggal.
- Ha összekeverte a port, de nem veszi be azonnal, hűtőszekrényben legfeljebb 6 órán át tárolhatja.
- A port ne keverje össze narancslével, almalével, almászósszal vagy egyéb savas étellel, illetve itallal. Ezekből keserű lehet a gyógyszer íze.
- A folyadékot ne a saját tartályában lévő porhoz adja hozzá.

A gyógyszer bevétele

- A Viracept-et étkezés közben kell bevenni. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a teljes hatását kifejtsen.
- Az elkészített keveréknek mindig a teljes mennyiségét vegye be. Ez biztosítja, hogy a gyógyszer megfelelő mennyiségét megkapja.

- Minden adagot minden nap a megfelelő időben vegye be. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a lehető leghatékonyabb legyen.
- Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával.

Mennyit kell bevennie?

Felnőttek és 13 évesnél idősebb gyermekek

A Viracept por adagját naponta kétszer, vagy naponta háromszor étellel együtt kell bevenni. A szokásos adagokat az 1. sz. táblázat mutatja.

1. táblázat

Felnőttek és 13 évesnél idősebb gyermekek adagja			
Milyen gyakran kell bevennie	Kanalak száma		Mennyit kell bevenni alkalmanként (grammban)
	Kék kanál (5 g)	Fehér kanál (1 g)	
Naponta kétszer	5	-	25 g
Naponta háromszor	3	-	15 g

3 – 13 éves gyermekek

A 3 – 13 éves gyermekeknél a Viracept por ajánlott adagja a testtömegtől függ. Gyermekeének az adagokat naponta kétszer vagy háromszor, étellel együtt adhatja be.

A különböző adagolási módokat az alábbi különálló táblázatok mutatják.

- **2. táblázat:** Ha a gyógyszert **naponta kétszer adja**, akkor minden alkalommal testtömeg kilogrammonként 50-55 mg nelfinavirt kell adnia.
- **3. táblázat:** Ha a gyógyszert **naponta háromszor adja**, akkor minden alkalommal testtömeg kilogrammonként 20-35 mg nelfinavirt kell adnia.

2. táblázat

3-13 éves gyermekek adagja, naponta kétszer adva			
Gyermekek testtömege	Kanalak száma		Mennyit kell bevenni alkalmanként (grammban)
	Kék kanál (5 g)	Fehér kanál (1 g)	
7,5-8,5 kg	1	plusz 3	8 g
8,5-10,5 kg	2	-	10 g
10,5-12 kg	2	plusz 2	12 g
12-14 kg	2	plusz 4	14 g
14-16 kg	3	plusz 1	16 g
16-18 kg	3	plusz 3	18 g
18-22 kg	4	plusz 1	21 g
22 kg fölött	5	-	25 g

3. táblázat

3-13 éves gyermekek adagja, naponta háromszor adva			
Gyermeke testtömege	Kanalak száma		Mennyit kell bevenni alkalmanként (grammban)
	Kék kanál (5 g)	Fehér kanál (1 g)	
7,5-8,5 kg	1		5 g
8,5-10,5 kg	1	plusz 1	6 g
10,5-12 kg	1	plusz 2	7 g
12-14 kg	1	plusz 3	8 g
14-16 kg	2		10 g
16-18 kg	2	plusz 1	11 g
18-22 kg	2	plusz 3	13 g
22 kg fölött	3		15 g

Ha az előírtnál több Viracept-et vett be

Ha több Viracept-et vett be, mint kellett volna, azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy keresse fel a legközelebbi kórházat. Vigye magával a gyógyszert is. Egyéb tünetekkel együtt a Viracept nagyon nagy adagban szívritmuszavart is okozhat.

Ha elfelejtette bevenni a Viracept-et

Ha elfelejtette bevenni a Viracept-et, vegye be, amint eszébe jut.

- De ha közeledik a következő adag bevitelének ideje, ne vegye be a kimaradt adagot.
- Ne alkalmazzon dupla adagot a kimaradt adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Viracept szedését:

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával. Minden adagot minden nap a megfelelő időben vegye be. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a lehető leghatékonyabb legyen.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viracept is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer szedésekor a következő mellékhatásokat észlelheti.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét is észleli:

- **Allergiás reakciók.** Ennek jelei lehetnek a nehézlégzés, láz, viszketés, az arc feldagadása, bőrkiütés, ami néha felhólyagosodhat,
- **Fokozott vérzés, ha Ön hemofiliás.** Ha Ön A vagy B típusú hemofiliában szenved, akkor ritkán a vérzés felerősödhet.
- **Csontrendszeri problémák (oszteonekrózis):** A tünetek a következők lehetnek: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll környékén) és nehezített mozgás. Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki.
- **Fertőzések.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, és akiknek a kórtörténetében ún. opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzéstől származó gyulladásra utaló panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszképessége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó, tünetmentes fertőzésekkel szemben.

Amennyiben a fentiek bármelyikét is észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

További mellékhatások, amelyeket közöljön kezelőorvosával

Ha a felsorolt mellékhatások közül bármelyiket észleli, vagy ha a betegtájékoztatóban felsoroltakon kívül egyéb mellékhatásokat észlel, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél fordul elő):

- hasmenés.

Gyakori (10 beteg közül kevesebb mint 1-nél fordul elő):

- kiütés,
- szélgörcsök,
- hányinger,
- a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony száma,
- a máj- vagy az izomműködést jelző vérvizsgálatok kóros eredménye.

Nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1-nél fordul elő):

- hányás,
- hasnyálmirigy-gyulladás. Ennek tünete lehet a hátába sugárzó, erős hasi fájdalom,
- a kombinált retrovírusellenes kezelés a test formájának megváltozását okozhatja a zsíreloszlás változása miatt. A zsír eltűnhet a lábokról, karokról és az arcról, és felhalmozódhat a hason (pocak) és más belső szervekben, a mellék megnagyobbodhatnak és a nyak hátsó részén zsírpúp jelenhet meg (bölénypúp). Ennek oka és tartós fennállásának hatásai jelenleg nem ismeretesek.

Ritka (1000 beteg közül kevesebb mint 1-nél fordul elő):

- sárga szem és bőr. Ezek olyan májbetegségek jelei lehetnek, mint pl. a májgyulladás vagy a sárgaság,
- a bőrkkiütés egy súlyos formája (eritéma multiforme),
- haspuffadás (has),
- magas vércukorszint (diabétesz) vagy a cukorbetegség súlyosbodása,
- izomfájdalom, az izom tapintási érzékenysége és izomgyengeség is ritkán előfordult, különösen kombinált proteázgátló és nukleozid analóg terápia esetén. Ritka esetben veszélyes izompusztulás léphet fel (rabdomiolízis).

További mellékhatások, amelyeket szintén jelentettek

- kombinált retrovírus-ellenes kezelés mellett emelkedett tejsav- és a cukorszint a vérben, hiperlipémia (megnövekedett vérzsírszint) és inzulin-rezisztencia (a sejtek kevésbé reagálnak az inzulinra),
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
- tüdőbetegség (tüdőgyulladás),
- diabéteszmellituszt vagy emelkedett vércukorszintet jelentettek olyan betegeknél, akik ebben a kezelésben vagy más proteázgátló terápiában részesültek.

Gyermekeknél tapasztalt mellékhatások

Klinikai vizsgálatokban körülbelül 400 gyermek (0-13 éves korig) kapott Viracept-et. A gyermekeken és az újszülötteken tapasztalt mellékhatások a felnőtteken tapasztaltakhoz hasonlóak. Gyermekek esetében a leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés. A mellékhatások miatt csak ritkán kellett a Viracept-kezelést megszakítani.

5. HOGYAN KELL A VIRACEPT-ET TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő után ne szedje a gyógyszert.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

- Az eredeti tartályban tárolandó.
- Az elkészített keverék legfeljebb 6 óra hosszáig hűtőszekrényben tárolható.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viracept

- A Viracept hatóanyaga nelfinavir. A belsőleges por 50 mg nelfinavirnek megfelelő nelfinavir-mezilátot tartalmaz grammonként.
- Egyéb összetevő(k): mikrokristályos cellulóz, maltodextrin, dikálium-hidrogén-foszfát, kroszpovidon, hidroxipropil-metilcellulóz, aszpartám (E951), szacharóz-palmitát, valamint természetes és mesterséges ízesítők.

Milyen a Viracept készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viracept 50 mg/g belsőleges por fehér vagy csaknem fehér színű por. Gyermekebiztonsági zárákupakkal lezárt műanyag tartályban kerül forgalomba. Egy műanyag tartály 144 gramm belsőleges port tartalmaz, amelyhez 1 grammos (fehér), illetve 5 grammos (kék) műanyag adagolókanál tartozik.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {dátum}

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei, az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

VIRACEPT 250 mg filmtabletta

Nelfinavir

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tüneteik az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Viracept és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viracept szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Viracept-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Viracept-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIRACEPT ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Milyen típusú gyógyszer a Viracept?

A Viracept egy nelfinavir nevű gyógyszert tartalmaz, ami egy „proteázgátló”. Ez a gyógyszerek egy olyan csoportjába tartozik, amelyet retrovírusellenes szereknek nevezünk.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Viracept?

A Viracept, más „retrovírusellenes” szerekkel együtt:

- hatásos a Humán Immunhiányt okozó Vírus (HIV) ellen. Segít csökkenteni a HIV-részecskék számát a vérben,
- megnöveli néhány olyan sejt számát a vérben, amely segít a fertőzés elleni küzdelemben. Ezeket CD4 fehérvérsejteknek nevezik. HIV fertőzés esetén főként ezeknek a száma csökken. Ez számos fertőzés kialakulásának veszélyét megnövelheti.

A Viracept nem gyógyítja meg a HIV fertőzést. Ön a HIV fertőzés miatt továbbra is megkaphat más fertőzéseket vagy betegségeket. A Viracept-kezelés nem gátolja meg, hogy a vérével vagy szexuális kapcsolat révén másoknak átadja a HIV fertőzést. Emiatt a Viracept-kezelés ideje alatt minden szükséges óvintézkedést meg kell tennie, hogy ne adja át másoknak a vírust.

2. TUDNIVALÓK A VIRACEPT SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Viracept-et ha:

- Ön allergiás a nelfinavirre vagy a készítmény bármely segédanyagára (lásd 6. pont „További információk” c. részt),
- Ön a 2. pontban található „A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek” első felében olvasható „Ne szedje a Viracept-et...” kezdetű részben felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

Ne szedje a Viracept-et, ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre.

A Viracept fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A Viracept szedése előtt beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével ha:

- veseproblémái vannak,
- magas a vércukorszintje (diabétesz),
- egy ritka, öröklődő véralvadási zavarban, úgynevezett „hemofiliában” szenved,
- hepatitisz B vagy C vírus által okozott májbetegségben szenved. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálat elvégzését kérheti.

Ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre vagy nem biztos bennük, a Viracept szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B vagy C-ben szenvedő betegeken retrovírusellenes kezelés esetén fennáll a súlyos, esetleg halálos kimenetelű májkárosodás fellépésének fokozott kockázata, ezért a májfunkció ellenőrzése céljából vérvizsgálatok végzésére is szükség lehet. Beszéljen orvosával, ha májbetegsége van vagy volt.

Testzsír

A kombinált retrovírusellenes kezelés a zsíreloszlás változása miatt a test formájának megváltozását okozhatja. A zsír eltűnhet a lábokról, karokról és az arcról, és felhalmozódhat a hason és más belső szervekben, a mellék megnagyobbodhatnak és a nyak hátsó részén zsírpúp jelenhet meg (bölénypúp). Ezen állapotok oka és egészségre gyakorolt hosszú távú hatásai jelenleg nem ismertek. Forduljon orvosához, ha a testzsír eloszlásával kapcsolatosan változásokat észlel.

Korábbi fertőzések jelei

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, és akiknek a kórtörténetében ún. opportunist fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésből származó gyulladásra utaló panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó, tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Csontrendszeri problémák (oszteonekrózis)

Kombinált antiretrovirális terápiában részesült betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos kockázati tényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, kortikoszteroidok alkalmazása, alkoholfogyasztás, súlyos immunszuppresszió, magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll környékén) és neheztített mozgás. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük, azonnal jelezze orvosának.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és gyógynövénykészítményeket is. Ez azért fontos, mert a Viracept befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Emellett néhány egyéb gyógyszer is befolyásolhatja a Viracept hatását.

Ha szedje a Viracept-et, és beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- ergot-származékokból, mint pl. kabergolinból, ergotaminból vagy lizuridból készült gyógyszerek (Parkinson-kórra vagy migrénre),
- orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítmények (depresszió enyhítésére vagy hangulatjavítóként),
- rifampicin (tuberkolózisra (TBC)),
- terfenadin és asztemizol (allergiára),
- pimozyd (pszichiátriai problémákra),
- amiodaron vagy kinidin (szívritmuszavarok kezelésére),

- fenobarbitál vagy karbamazepin (görcsrohamokra, epilepsziára),
- triazolám vagy szájon át alkalmazott midazolám (szorongásra vagy az alvás elősegítésére),
- ciszaprid (gyomorégésre vagy emésztőrendszeri problémákra),
- omeprazol (a gyomorban, illetve a nyombélben lévő fekélyek kezelésére),
- alfuzozin (jóindulatú prosztata-megnagyobbodásra)),
- szildenafilfil (a tüdőverőérben lévő magas vérnyomásra - pulmonális artériás hipertóniára)),
- szimvasztatin vagy lovasztatin (vérzsírok szintjének csökkentésére).

Ne szedje a Viracept-et, és mondja el kezelőorvosának, ha a fentiek bármelyikét szedi. Ha nem biztos benne, a Viracept szedése előtt beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészeinek, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb HIV-ellenes szerek, pl. ritonavir, indinavir, szakinavir és delavirdin, amprenavir, efavirenz vagy nevirapin,
- szájon át alkalmazott fogamzásgátlók tabletták. A Viracept meggátolhatja a szájon át alkalmazott fogamzásgátló tabletták hatását, ezért más fogamzásgátló módszer (pl. óvszer) alkalmazása szükséges a Viracept-kezelés alatt,
- kalciumcsatorna-blokkolók, mint pl. bepridil (szívbetegségekre),
- az immunrendszer működését gátló szerek, mint pl. takrolimus vagy ciklosporin,
- gyógyszerek, melyek a gyomorsavat csökkentik, mint pl. lanzoprazol,
- flutikazon (szénanáthára),
- fenitoin (görcsrohamokra vagy epilepsziára),
- metadon (kábitószer-függőségre),
- szildenafilfil (merevedés elősegítésére vagy fenntartására),
- tadalafil (pulmonális artériás hipertóniára, vagy erekció kiváltására vagy fenntartására),
- vardenafil (pulmonális artériás hipertóniára, vagy erekció kiváltására vagy fenntartására),
- ketokonazol, itraconazol vagy flukonazol (gombás fertőzésekre),
- rifabutin, eritromicin vagy klaritromicin (bakteriális fertőzésekre),
- injekcióban adott midazolám vagy diazepam (szorongásra vagy alvás elősegítésére),
- fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptilin vagy trazodon (depresszióra),
- atorvasztatin vagy más sztatinok (vérzsírok szintjének csökkentésére),
- szalmeterol (asztmára vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségekre),
- warfarin (vérrög kialakulás kockázatának csökkentésére),
- kolhicin (köszvényes rohamra vagy Mediterrán-lázra),
- boszentán (pulmonális artériás hipertóniára).

Ha a fentiek bármelyikét szedi vagy nem biztos benne, a Viracept szedése előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészeinek.

A Viracept egyidejű bevétele bizonyos ételekkel és italokkal

A Viracept-et étkezés közben kell bevenni. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a szervezetében a teljes hatását kifejtsen.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

- A Viracept szedése előtt közölje orvosával, ha terhes vagy terhességet tervez.
- A Viracept-kezelés során ne szoptasson, mivel átadhatja a HIV fertőzést a gyermekének.
- A Viracept meggátolhatja a szájon át alkalmazott fogamzásgátlók (tabletták) hatását, ezért a Viracept-kezelés alatt más fogamzásgátló módszer (pl. óvszer) alkalmazása szükséges.
- Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viracept valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A VIRACEPT-ET?

A Viracept-et kizárólag az orvos által előírtak szerint alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A szokásos adagolást az alábbiakban ismertetjük. Kérjük, pontosan kövesse az előírásokat, hogy a Viracept teljes hatását ki tudja fejteni.

A Viracept filmtablettát szájon át kell bevenni. A filmtablettát egészben kell lenyelni étkezés közben. Ha a felnőttek vagy gyermekek nem tudják bevenni a tablettát, akkor a Viracept tablettát vízbe tehető és az alábbiak szerint vehető be:

- Tegye a tablettákat egy fél pohár vízbe, és kanállal keverje el.
- A tabletták feloldása után a zavaros kékes színű folyadékot jól felkeverve azonnal igya meg.
- A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében a poharat egy fél pohár vízzel át kell öblíteni, és ezt az öblítő folyadékot is meg kell inni.

A Viracept savas étellel vagy itallal (pl.: narancslé, almale vagy almaszós) történő összekeverése nem ajánlott, mert az összekeverés keserű ízt eredményezhet.

Másik lehetőségként Viracept 50 mg/g belsőleges por adható helyette. Ha a tabletták helyett port akar szedni, kérjük olvassa el a Viracept 50 mg/g belsőleges por betegtájékoztatóját.

A gyógyszer bevétele

- **A Viracept-et étkezés közben kell bevenni. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a teljes hatását kifejtse.**
- Minden adagot minden nap a megfelelő időben vegye be. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a lehető leghatékonyabb legyen.
- Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával.

Mennyit kell bevennie?

Felnőttek és 13 évesnél idősebb gyermekek

A Viracept tablettát naponta kétszer vagy naponta háromszor étellel együtt kell bevenni. A szokásos adagokat az 1. sz. táblázat mutatja.

1. táblázat

Felnőttek és 13 évesnél idősebb gyermekek adagja		
Milyen gyakran kell bevenni	Tabletták száma	Mennyit kell bevenni alkalmanként (milligrammban)
Naponta kétszer	5	1250 mg
Naponta háromszor	3	750 mg

3 – 13 éves gyermekek

A 3 – 13 éves gyermekeknél a Viracept tabletták ajánlott adagja a testtömegüktől függ. Annak biztosítása érdekében, hogy a megfelelő napi adagot vegye be, gondosan ellenőrizze gyermeke testtömeg-növekedését.

- Ha a gyermeke súlya 18 kg vagy annál több, a tabletták adagolása történhet naponta kétszer vagy háromszor.
- Ha a gyermeke súlya 18 kg vagy annál kevesebb, naponta háromszor kell a tablettákat beadnia.

A különböző adagolási módokat az alábbi különálló táblázatok mutatják.

- **2. táblázat:** Ha a gyógyszert **naponta kétszer adja (18 kg vagy nagyobb testtömegű gyermekeknek)**, akkor minden alkalommal testtömeg kilogrammonként 50-55 mg nelfinavirt kell adnia.
- **3. táblázat:** Ha a gyógyszert **naponta háromszor adja**, akkor minden alkalommal testtömeg kilogrammonként 25-35 mg nelfinavirt kell adnia, kivéve a **10,5 - 12 kg, 12 - 14 kg és 18 - 22 kg testtömegű gyermekeket**. Ezek a gyermekek különböző számú tablettát kapnak minden étkezéskor. A táblázat a gyermekek testtömegének megfelelően mutatja a Viracept tabletták ajánlott teljes napi mennyiségét is.

2. táblázat

18 kg-nál nagyobb testtömegű, 3 – 13 éves gyermekek adagja, naponta kétszer adva	
Gyermeke testtömege	Tabletták száma
18 – 22 kg	4
több mint 22 kg	5

3. táblázat

A 3 – 13 éves és több, mint 7,5 kg testtömegű gyermekek részére szükséges dózis naponta háromszori adagolás esetén				
A beteg testtömege kg-ban	Tabletták ajánlott száma mindegyik étkezéshez			A tabletták teljes napi mennyisége
	Tabletták száma reggelihez	Tabletták száma ebédhez	Tabletták száma vacsora-hoz	
7,5 - 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 - 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 - 12 kg*	2	1	1	4
12 - 14 kg*	2	1	2	5
14 - 16 kg	2	2	2	6
16 - 18 kg	2	2	2	6
18 - 22 kg*	3	2	2	7
22 kg felett	3	3	3	9

* Az ilyen testtömegű gyermekek eltérő számú tablettát kapnak a nap folyamán.

Annak biztosítása érdekében, hogy a gyógyszer a lehető legmegfelelőbben működik, az orvosa ellenőrizni fogja a HIV vírusok és a CD4 fehérvérsejtek számát a gyermeke vérében.

Nagyon fontos, hogy a megfelelő számú tablettát kerüljön bevételre minden adaggal. Ellenőriznie kell, hogy gyermeke az étkezések során minden adagnál a testtömeg-csoportra előírt számú tablettát veszi be.

Ha az előírtnál több Viracept-et vett be

Ha több Viracept-et vett be, mint kellett volna, azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy keresse fel a legközelebbi kórházat. Vigye magával a gyógyszert is. Egyéb tünetekkel együtt a Viracept nagyon nagy adagban szívritmuszavart okozhat.

Ha elfelejtette bevenni a Viracept-et:

Ha elfelejtette bevenni a Viracept-et vegye be, amint eszébe jut.

- De ha közeledik a következő adag bevételének ideje, ne vegye be a kimaradt adagot.
- Ne alkalmazzon dupla adagot a kimaradt adag pótlására.

Ha idő előtt abahagyja a Viracept szedését:

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy megbeszelné kezelőorvosával. Minden adagot minden nap a megfelelő időben vegye be. Ez elősegíti, hogy a gyógyszer a lehető leghatékonyabb legyen.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Viracept is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer szedésekor a következő mellékhatásokat észlelheti.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét is észleli:

- **Allergiás reakciók.** Ennek jelei lehetnek a nehézlégzés, láz, viszketés, az arc feldagadása, bőrkíütés, ami néha felhólyagosodhat,
- **Fokozott vérzés, ha Ön hemofiliás.** Ha Ön A vagy B típusú hemofiliában szenved, akkor ritkán a vérzés felerősödhet.
- **Csontrendszeri problémák (oszteonekrózis):** A tünetek a következők lehetnek: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll környékén) és nehezített mozgás. Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki.
- **Fertőzések.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, és akiknek a kórtörténetében ún. opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésből származó gyulladásra utaló panaszok és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lapangó, tünetmentes fertőzésekkel szemben.

Amennyiben a fentiek bármelyikét is észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.

További mellékhatások, amelyeket közöljön kezelőorvosával

Ha a felsorolt mellékhatások közül bármelyikét észleli, vagy ha a betegtájékoztatóban felsoroltakon kívül egyéb mellékhatásokat észlel, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél fordul elő):

- hasmenés.

Gyakori (10 beteg közül kevesebb mint 1-nél fordul elő):

- kiütés,
- szélgörcsök,
- hányinger,
- a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony száma,
- a máj- vagy az izomműködést jelző vérvizsgálatok kóros eredménye.

Nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1-nél fordul elő):

- hányás,
- hasnyálmirigy-gyulladás. Ennek tünete lehet a hátába sugárzó erős hasi fájdalom,
- a kombinált retrovírusellenes kezelés a test formájának megváltozását okozhatja a zsíreloszlás változása miatt. A zsír eltűnhet a lábakról, karokról és az arcról, és felhalmozódhat a hason (pocak) és más belső szervekben, a mellék megnagyobbodhatnak és a nyak hátsó részén zsírpúp jelenhet meg (bölénypúp). Ennek oka és tartós fennállásának hatásai jelenleg nem ismeretesek.

Ritka (1000 beteg közül kevesebb mint 1-nél fordul elő):

- sárga szem és bőr. Ezek olyan májbetegségek jelei lehetnek, mint pl. májgyulladás vagy a sárgaság.
- a bőrkíütés egy súlyos formája (eritéma multiforme),

- haspuffadás (has),
- magas vércukorszint (diabétesz) vagy a cukorbetegség súlyosbodása,
- izomfájdalom, az izom tapintási érzékenysége és izomgyengeség is ritkán előfordult, különösen kombinált proteázgátló és nukleozid analóg terápia esetén. Ritka esetben veszélyes izompusztulás léphet fel (rhabdmiolízis).

További mellékhatások, amelyeket szintén jelentettek

- kombinált retrovírus-ellenes kezelés mellett emelkedett tejsav- és a cukorszint a vérben, hiperlipémia (megnövekedett vérsírszint) és inzulin-rezisztencia (a sejtek kevésbé reagálnak az inzulinra),
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
- tüdőbetegség (tüdőgyulladás),
- diabétesz mellitust vagy emelkedett vércukorszintet jelentettek olyan betegeknél, akik ebben a kezelésben vagy más proteázgátló terápiában részesültek.

Gyermekeknél tapasztalt mellékhatások

Klinikai vizsgálatokban körülbelül 400 gyermek (0-13 éves korig) kapott Viracept-et. A gyermekeken és az újszülötteken tapasztalt mellékhatások a felnőtteken tapasztaltakhoz hasonlóak. Gyermekek esetében a leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés. A mellékhatások miatt csak ritkán kellett a Viracept-kezelést megszakítani.

5. HOGYAN KELL A VIRACEPT-ET TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és címkén feltüntetett lejárati idő után ne szedje a gyógyszert.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- Az eredeti dobozban tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Viracept

- A Viracept hatóanyaga: a nelfinavir. Minden filmtabletta 250 mg nelfinavirt tartalmaz.
- Egyéb összetevő(k): kalcium-szilikát, kroszpovidon, magnézium-sztearát és indigókármin (E132) por alakban, hipromellóz és glicerín-triacetát.

Milyen a Viracept készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Viracept filmtabletták műanyag gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott műanyag tartályban kerülnek forgalomba. A tartály 270 vagy 300 tablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Nagy-Britannia

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {dátum}

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei, az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) találhatók.