

## VIÐAUKI I

### SAMANTEKT Á EIGINLEIK UM LYFS

## 1. HEITI LYFS

VIRACEPT 50 mg/g duft til inntöku.

## 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Flaskan inniheldur 144 g af dufti til inntöku. Hvert gramm af dufti til inntöku inniheldur nelfínávírmesilat sem jafngildir 50 mg af nelfínávíri.

### Hjálparefni:

- Inniheldur súkrósapalmítat: 10,0 mg í grammi af dufti til inntöku. 10 mg af súkrósapalmítati, sem er ester, samsvarar fræðilega til að hámarki 5,9 mg af súkrósa þegar það er að fullu hýdrólýserað.
- Inniheldur aspartam (E951): 20,0 mg af aspartami í mg af dufti til inntöku.
- Inniheldur kalíum: 50,0 mg af tvíbasísku kalíumfosfati sem samsvarar 22,5 mg af kalíum í grammi af dufti til inntöku.

Sjá kafla 4.4

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Duft til inntöku.

Hvítt eða beinhvítt ókristallað duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

VIRACEPT ásamt öðrum andretrovíralýfjum er ætlað til meðferðar á eyðniveiru (HIV-1) sýkingum hjá fullorðnum, unglingum og börnun sem eru 3 ára og eldri.

Hjá sjúklingum með reynslu af próteasahemlum skal val nelfínavírs byggt á einstaklingsbundnu veirupólsprófi og meðferðarsögu.

Sjá kafla 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð HIV-sýkingar á að hefja meðferð með VIRACEPT.

VIRACEPT er gefið til inntöku og á ávallt að taka með mat (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar eldri en 13 ára: Mælt er með VIRACEPT 250 mg töflum fyrir fullorðna og eldri börn (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir VIRACEPT 250 mg töflur). Ráðlagður skammtur af VIRACEPT 50 mg/g dufti til inntöku, fyrir sjúklinga sem ekki geta tekið töflur, er **1250 mg tvisvar á dag** eða **750 mg þrisvar á dag**. Allir sjúklingar eldri en 13 ára eiga að taka **annaðhvort** 5 sléttfulla skammta með bláu 5 gramma skeiðinni tvisvar á dag **eða** 3 sléttfulla skammta með bláu 5 gramma skeiðinni þrisvar á dag. Virkni lyfjagjafar tvisvar á dag hefur verið metin samanborið við lyfjagjöf þrisvar á dag, aðallega hjá sjúklingum sem ekki hafa notað próteasahemla áður (sjá kafla 5.1).

**Sjúklingar 3 - 13 ára:** Ráðlagður upphafsskammtur fyrir börn er **50 – 55 mg/kg tvisvar á dag** eða ef gefið **þrisvar á dag 25 – 35 mg/kg líkamspunga** á skammt. Börnum sem geta tekið inn töflur má gefa VIRACEPT töflur í stað dufts til inntöku (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir VIRACEPT töflur).

Ráðlagður skammtur **handa börnum 3 til 13 ára** af VIRACEPT dufti til inntöku gefið **tvisvar á dag**, þegar **bæði eru notaðar hvíta 1 gramma og bláa 5 gramma mæliskeiðarnar** er sýndur í eftirfarandi töflu. Sá sem ávísar lyfinu skal ráðleggja sjúklingum að nota hald síðari mæliskeiðarinnar til þess að skafa af auka duft og ná sléttfullum skammti.

| Skammtur handa börnum 3 til 13 ára sem á að gefa tvisvar á dag |                             |                              |                                                            |      |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|------|
| <u>Líkamshyngd</u><br><u>sjúklings í kg</u>                    | <u>Blá skeið</u><br>5 grómm | <u>Hvít skeið</u><br>1 gramm | <u>Heildargrömm</u><br><u>af dufti í</u><br><u>skammti</u> |      |
| 7,5 til 8,5 kg                                                 | 1                           | plús                         | 3                                                          | 8 g  |
| 8,5 til 10,5 kg                                                | 2                           |                              | -                                                          | 10 g |
| 10,5 til 12 kg                                                 | 2                           | plús                         | 2                                                          | 12 g |
| 12 til 14 kg                                                   | 2                           | plús                         | 4                                                          | 14 g |
| 14 til 16 kg                                                   | 3                           | plús                         | 1                                                          | 16 g |
| 16 til 18 kg                                                   | 3                           | plús                         | 3                                                          | 18 g |
| 18 til 22 kg                                                   | 4                           | plús                         | 1                                                          | 21 g |
| yfir 22 kg                                                     | 5                           |                              | -                                                          | 25 g |

Ráðlagður skammtur **handa börnum 3 til 13 ára** af VIRACEPT dufti til inntöku gefið **þrisvar á dag**, þegar **bæði eru notaðar hvíta 1 gramma og bláa 5 gramma mæliskeiðarnar** er sýndur í eftirfarandi töflu. Sá sem ávísar lyfinu skal ráðleggja sjúklingum að nota hald síðari mæliskeiðarinnar til þess að skafa af auka duft og ná sléttfullum skammti.

| Skammtur handa börnum 3 til 13 ára sem á að gefa þrisvar á dag |                             |                              |                                                            |      |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|------|
| <u>Líkamshyngd</u><br><u>sjúklings í kg</u>                    | <u>Blá skeið</u><br>5 grómm | <u>Hvít skeið</u><br>1 gramm | <u>Heildargrömm</u><br><u>af dufti í</u><br><u>skammti</u> |      |
| 7,5 til 8,5 kg                                                 | 1                           |                              |                                                            | 5 g  |
| 8,5 til 10,5 kg                                                | 1                           | plús                         | 1                                                          | 6 g  |
| 10,5 til 12 kg                                                 | 1                           | plús                         | 2                                                          | 7 g  |
| 12 til 14 kg                                                   | 1                           | plús                         | 3                                                          | 8 g  |
| 14 til 16 kg                                                   | 2                           |                              |                                                            | 10 g |
| 16 til 18 kg                                                   | 2                           | plús                         | 1                                                          | 11 g |
| 18 til 22 kg                                                   | 2                           | plús                         | 3                                                          | 13 g |
| yfir 22 kg                                                     | 3                           |                              | -                                                          | 15 g |

Blanda má duftið til inntöku með litlu magni af vatni, mjólk, barnapurrmjólkurdufti, sojapurrmjólkurdufti, sojamjólk, fæðubótarefnum eða graut. Eftir blöndun verður að neyta alls innihaldsins til þess að fá allan skammtinn. Ef blöndunnar er ekki neytt strax verður að geyma hana í kæli, þó ekki lengur en í 6 klukkustundir. Súran mat eða súra ávaxtadrykki (t.d. appelsínusafa, eplasafa eða eplamauk) er ekki ráðlegt að nota ásamt VIRACEPT þar sem slík samsetning getur valdið römmu bragði.

VIRACEPT duft til inntöku á ekki að blanda vatni í upprunalega ílátinu.

**Skert nýrna- og lifraráhrifsemi:** Ekki eru til nein sértæk gögn um HIV-sýkta sjúklinga með skerta nýrnaráhrifsemi og því er ekki hægt að gefa sértækar skammtaráðleggingar (sjá kafla 4.4). Umbrot og útskilnaður nefninnar fer aðallega fram í lifur. Ekki liggja fyrir næg gögn um sjúklinga með skerta

lifrarstarfsemi og því eru sértækar skammtaráðleggingar ekki mögulegar (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar ef VIRACEPT er gefið sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

Samhliða gjöf með lyfjum með þröngt meðferðarbil og sem eru ensímhvarfefni fyrir CYP3A4 [t.d. terfenadín, astemizól, cisapríð, amíóðarón, kínidín, pímozíð, tríazólam, mídazólam til inntöku (sjá kafla 4.5 varðandi varúð við gjöf mídazólams á formi stungulyfs), ergotafleiður, lóvastatín og simvastatín, alfúzósín og síldenafil þegar það er notað til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings (varðandi notkun síldenafil og annarra PDE5 hemla hjá sjúklingum með rístruflanir, sjá kafla 4.5)].

Öflugir hvatar CYP3A (t.d. rifampicín, fenóbarbítal og karbamazepín) draga úr þéttni nelfínavírs í plasma.

Ekki má gefa lyfið samhliða rifampicíni vegna minnkunar á útsetningu fyrir nelfínavíri. Lækrar eiga ekki að nota öfluga CYP 3A4 hvata í samsetningu með Viracept og skulu íhuga aðra hætti þegar sjúklingurinn tekur VIRACEPT (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) má ekki nota meðan verið er að taka nelfínavír vegna hættu á lægri plasmabéttni og skertum klínískum áhrifum nelfínavírs (sjá kafla 4.5).

Viracept á ekki að gefa með ómeprazóli vegna minnkunar á útsetningu fyrir nelfínavíri og virka umbrotsefninu M8 (tert-bútýl hýdroxý nelfínavír). Þetta getur dregið úr veirufræðilegri svörun og hugsanlega valdið ónæmi gegn Viracept (sjá kafla 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gera skal sjúklingum ljóst að VIRACEPT lækna ekki HIV-sýkingu, að þeir geti áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast alnæmi og að ekki hafi verið sýnt fram á að VIRACEPT dragi úr hættunni á alnæmissmiti við samfarir eða með sýktu blóði.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reactivation syndrome): Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgu svörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Lifarsjúkdómur: Öryggi og virkni nelfínavírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarkvilla. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru meðhöndlaðir með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á alvarlegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum frá lifur. Vinsamlegast lesið einnig viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf sem við á þegar samhliða veiruhamlandi meðferð á sér stað við lifrabólgu B eða C.

Aukin tíðni er á óeðlilegri lifrarstarfsemi hjá sjúklingum, sem þegar eru með lifrarvanstarfsemi þ.m.t. langvinna virka lifrabólgu við samsetta meðferð andretróveirulyfja og því skal hafa eftirlit með þessum sjúklingum samkvæmt hefðbundnum venjum. Íhuga skal að rjúfa meðferð eða hætta meðferð alveg ef merki eru um versnun lifarsjúkdóma hjá slíkum sjúklingum. Notkun nelfínavírs hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Þar sem slíkar rannsóknir hafa ekki farið fram á að á að gæta varúðar þar sem aukning getur orðið á nelfínavír gildum og/eða lifrarensum.

Ekki ætti að gefa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi colchicine samhliða VIRACEPT.

Beindrep: Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá

sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem nelfínávír er mikið próteinbundið í plasma er ólíklegt að það verði fjarlægt í marktæku magni með blóð- eða kviðskilun. Því þarf hvorki að gera sérstakar varúðarráðstafanir né að laga skammta hjá þessum sjúklingum. Ekki ætti að gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi colchicine samhliða VIRACEPT.

Sykursýki og blóðsykurshækkun: Hjá sjúklingum í meðferð með próteasahemlum hefur verið tilkynnt um ný sykursýkistilvik, blóðsykurshækkun eða versnun á sykursýki sem þegar er fyrir hendi. Hjá sumum þessara sjúklinga var blóðsykurshækkunin alvarleg og stundum einnig tengd ketónblóðsýringu. Margir sjúklinganna voru með alvarlega sjúkdóma og þurfti að meðhöndla nokkra þeirra með lyfjum sem tengjast myndun á sykursýki eða blóðsykurshækkun.

Sjúklingar með dreypasýki: Tilkynnt hefur verið um aukna blæðingu, meðal annars sjálfkrata húðblæðingar og liðblæðingar, hjá sjúklingum með dreypasýki af tegund A og B í meðferð með próteasahemlum. Nokkrum sjúklingum var gefinn viðbótar blóðstorkupáttur VIII. Þyfir helmingi þeirra tilvika sem tilkynnt var um var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún tekin upp að nýju, ef hún hafði verið rofin. Hugsanlegt er að um orsakasamhengi sé að ræða þótt verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Gera þarf sjúklingum með dreypasýki ljóst að hugsanlega sé um aukna blæðingartilhneigingu að ræða.

Fitukyrkingur: Samsett andretróveirumeðferð hefur tengst endurdreifingu á líkamsfitu (áunninn fitukyrkingur) hjá HIV sjúklingum. Langtíma afleiðingar vegna þessa eru enn sem komið er ekki þekktar. Þekking um hvað veldur þessu er ófullnægjandi. Tilgæta hefur verið um tengsl milli iðraspikhnúta og próteasahemla og fituýrnunar og núkleosíða bakritahemla (NRTI). Meiri hætta á fitukyrkingi hefur tengst einstökum þáttum eins og hærri aluri, og lyfjatengdum þáttum eins og lengri meðferð með andretróveirumeðferð og tengdri truðun á niðurbroti. Klínískt eftirlit á að fela í sér mat á líkamlegum merkjum um endurdreifingu á fitu. Hugsa á mælingu á lípiðum í sermi á fastandi maga og á blóðsykri. Röskun á fitu skal meðhöndla einn og klínískt á við (sjá kafla 4.8).

PDE5 hemlar: Gæta skal sérstakrar varúðar þegar síldeínafíl, tadalafíl eða vardenafíl er ávísað til meðhöndlunar rístruflana hjá sjúklingum sem fá VIRACEPT. Talið er að samtímis notkun VIRACEPT og þessara lyfja auk þáttum þeirra og geti valdið tengdum aukaverkunum, svo sem lághrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og lengdri stinngu (sjá kafla 4.5). Ekki má nota VIRACEPT samtímis síldeínafíli þegar það er notað til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA redúktasahemlar (statín): HMG-CoA redúktasahemlar geta milliverkað við próteasahemla og aukið hættu á vaskulillum, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Ekki má nota próteasahemla samtímis lóvastatíni eða simvastatín. Aðrir HMG-CoA redúktasahemlar geta einnig milliverkað við próteasahemla og ber að gæta varúðar við notkun þeirra.

Hjálparefni: VIRACEPT duft til inntöku inniheldur aspartam (E951) sem sætuefni. Aspartam myndar fenýlalanín og er þar af leiðandi ekki hentugt fyrir einstaklinga með fenýlketónmigu.

VIRACEPT duft til inntöku inniheldur kalíum.

VIRACEPT duft til inntöku inniheldur einnig súkrósa. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa óanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. Sjá frekari upplýsingar um hjálparefni í kafla 2 og 6.1.

Ekki er mælt með samtímis gjöf salmeteróls og VIRACEPT. Samsetningin getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta og æðakerfi sem tengjast salmeteróli, þ.m.t. lengingu QT-bils, hjartsláttarónotum og sinushraðtakti (sinus tachycardia).

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nelfinavír umbrotnar aðallega með cytókróm P450 ísóensímum CYP3A4 og CYP2C19 (sjá kafla 5.2). Nelfinavír er einnig hemill á CYP 3A4. Á grundvelli *in vitro* gagna er ólíklegt að nelfinavír hamli öðrum cytókróm P450 ísóformum innan marka meðferðarþéttni.

Samsetning með öðrum lyfjum: Gæta skal varúðar þegar VIRACEPT er gefið samhliða lyfjum sem örva eða hamlar og/eða eru ensímhvarfefni fyrir CYP3A4; við notkun slíkra samsetninga getur þurft að aðlaga skammta (sjá jafnframt kafla 4.3 og 4.8).

Hvarfefni fyrir CYP3A4: Ekki má gefa lyfið samhliða eftirfarandi lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og hafa þröngt meðferðarbil:

Terfenadín, astemizól, cisapríð, amíóðarón, kinidín, ergotafleiður, pímozíð, mídazólám til inntöku, triazólám, alfúzósín og síldenafíl til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings (sjá kafla 4.3).

Búast má við að samhliða gjöf próteasahemils og síldenafíls auki verulega þéttni síldenafíls og geti leitt til aukningar á aukaverkunum sem tengjast síldenafíli, þar með töldum lágþrýsingu, breytingum á sjón og sístöðu reðurs.

Fyrir önnur hvarfefni CYP3A4 gæti þurft að minnka skammta eða að íhuga aðra kosti (tafla 1). Samhliða gjöf nelfinavírs og flútikasón própíónats gæti aukið plasmabéttni flútikasón própíónats. Íhuga ætti aðra kosti þar sem ekki er um að ræða umbrot CYP3A4 eins og beklómetasón. Samhliða gjöf trazódóns og nelfinavírs gæti aukið plasmabéttni trazódóns og íhuga ætti að minnka skammta trazódóns.

Samhliða gjöf nelfinavírs og simvastatíns eða lóvastatíns gæti leitt til marktækrar aukningar á plasmabéttni simvastatíns og lóvastatíns og er hún ekki áðölogð (sjá kafla 4.3). Íhuga ætti aðra kosti sem ekki eru ensímhvarfefni CYP3A4, eins og pravastatín eða flúvastatín. Aðrir HMG-CoA redúktasahemlar geta einnig milliverkað við próteasahemla og ber að gæta varúðar við notkun þeirra. Ekki er mælt með samtímis gjöf salmeteróls og VIRACEPT. Samsetningin getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta og æðakerfi sem tengjast salmeteróli, þ.m.t. lengingu QT-bíls, hjartsláttarónotum og sinushraðtakti (sinus tachycardia). Samtímis gjöf warfaríns og VIRACEPT getur haft áhrif á þéttni warfaríns. Mælt er með því að fylgjast náið með INR-hlutfalli (international normalized ratio) meðan á meðferð með VIRACEPT stendur, einkum við upphaf meðferðar.

Umbrotaensímhvarfar: Öflugir hvarfar CYP3A4 (t.d. rifampicín, fenóbarbítal og karbamazepín) geta dregið úr þéttni nelfinavírs í plasma og því ætti ekki að gefa lyfið samhliða (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf annarra lyfja sem örva CYP3A4. Eftir gjöf mídazóláms til inntöku má búast við marktækri hækkingu á plasmabéttni og því á ekki að gefa lyfið samhliða nelfinavíri. Mídazólám á formi stungulyfs má gefa samhliða nelfinavíri á gjörgæsludeild til að tryggja náið klínískt eftirlit. Íhuga skal skammtaaðlögun fyrir mídazólám ef meira en einn skammtur af mídazólám er gefinn (tafla 1).

Umbrotaensímhemlar: Búast má við að samhliða gjöf nelfinavírs og hemla á CYP2C19 (t.d. flúkónazóls, flúoxetíns, paroxetíns, lansóprazóls, ímipramíns, amítríptýlíns og díazepams) dragi úr umbreytingu nelfinavírs í aðal virka umbrotsefnið M8 (*tert-bútyl* hýdroxý nelfinavír) og að samhliða hækki nelfinavírgildi í plasma (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu eitt eða fleiri þessara lyfja ásamt nelfinavíri gáfu til kynna að ekki er búist við klínískt marktækum áhrifum á öryggi og virkni. Þó er ekki hægt að útiloka slík áhrif.

Tafla 1 sýnir milliverkanir nelfinavírs við valin efni þar sem áhrifum nelfinavírs á lyfjahvörf efnanna sem gefin eru samhliða er lýst ásamt áhrifum annarra lyfja á lyfjahvörf nelfinavírs.

**Tafla 1. Milliverkanir og ráðlagðir skammtar ásamt öðrum lyfjum**

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br>(skammtur nelfinavírs sem notaður var í rannsókn)                                                                      | Áhrif á þéttni lyfs<br>Breyting í %                                                                                                  | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Núkleósíð bakritahemlar</b>                                                                                                                                     |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                      | Ekki hafa komið fram milliverkanir af klínískri þýðingu milli nelfinavírs og núkleósíð hliðstæða. Sem stendur eru engar vísbendingar um ónóga virkni zidóvúdíns í miðtaugakerfinu sem gæti tengst einhverri lækun plasmagilda zidóvúdíns þegar það er gefið ásamt nelfinavíri.<br>Þar sem ráðlagt er að gefa didanósín á fastandi (má gætti að gefa VIRACEPT ásamt fæðu) einni klukkustund eftir eða meira en 2 klukkustundum áður en didanósín er gefið. |
| <b>Próteasaemlar</b>                                                                                                                                               |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rítónavír 500 mg í einum skammti (nelfinavír 750 mg 3svar á dag í 6 daga)                                                                                          | Rítónavír AUC ↔<br>Rítónavír Cmax ↔<br>Nelfinavír styrkur ekki mældur                                                                | Skammtaaðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Rítónavír 500 mg 2svar á dag, 3 skammtar (nelfinavír 750 mg í einum skammti)                                                                                       | Rítónavír styrkur ekki mældur<br>Nelfinavír AUC ↑ 152 %                                                                              | Skammtaaðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Rítónavír 100 mg eða 200 mg 2svar á dag (nelfinavír 1250 mg 2svar á dag, morgunskammtur)                                                                           | Rítónavír styrkur ekki mældur<br>Nelfinavír AUC ↑ 20 %<br>M8 umbrotsefni AUC ↑ 74 %                                                  | Ekki var um marktækan mun að ræða milli lágra skammta af rítónavíri (annaðhvort 100 eða 200 mg 2svar á dag) á flatarmál undir kúrfu, AUC hjá nelfinavíri og M8. Klínískt gildi þessarar vitneskju hefur ekki verið ákvarðað.                                                                                                                                                                                                                              |
| Rítónavír 100 mg eða 200 mg 2svar á dag (nelfinavír 1250 mg 2svar á dag, kvöldskammtur)                                                                            | Rítónavír styrkur ekki mældur<br>Nelfinavír AUC ↑ 39%<br>M8 umbrotsefni AUC ↑ 86 %                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Indínavír 800 mg í einum skammti (nelfinavír 750 mg 3svar á dag í 7 daga)<br>Indínavír 800 mg á 8 klukkustunda fresti í 7 daga (nelfinavír 750 mg í einum skammti) | Indínavír AUC ↑ 51 %<br>Indínavír Cmax ↔<br>Nelfinavír styrkur ekki mældur<br>Indínavír styrkur ekki mældur<br>Nelfinavír AUC ↑ 83 % | Öryggi indínavírs ásamt nelfinavíri hefur ekki verið staðfest.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Saquinavír 1200 mg í einum skammti (nelfinavír 750 mg 3svar á dag í 4 daga)<br>Saquinavír 1200 mg 3svar á dag (nelfinavír 750 mg í einum skammti)                  | Saquinavír AUC ↑ 392 %<br>Nelfinavír styrkur ekki mældur<br><br>Saquinavír styrkur ekki mældur<br>Nelfinavír AUC ↑ 30 %              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Amprenavír 800 mg 3svar á dag (nelfinavír 750 mg 3svar á dag)                                                                                                      | Amprenavír AUC ↔<br>Amprenavír Cmin ↑ 189 %<br>Nelfinavír AUC ↔                                                                      | Skammtaaðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð hliðstæður</b>                                                                                                             |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Efavírenz 600 mg á dag (nelfinavír 750 mg 3svar á dag)                                                                                                             | Efavírenz AUC ↔<br>Nelfinavír AUC ↓ 20 %                                                                                             | Skammtaaðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br/>(skammtur nelfínávirs sem notaður var í rannsókn)</b> | <b>Áhrif á þéttni lyfs<br/>Breyting í %</b>                        | <b>Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Delavirdín 400 mg 3svar á dag<br>(nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                      | Delavirdín AUC ↓ 31 %<br>Nelfínavír AUC ↑ 107 %                    | Öryggi samhliða notkunar hefur ekki verið staðfest. Ekki er mælt með samtímis notkun.                                                                                                                                                                                       |
| Nevírapín                                                                                             |                                                                    | Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar nevírapín er gefið ásamt nelfínavíri.                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Lyf gegn sýkingum</b>                                                                              |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rífabútín 300 mg á dag<br>(nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                             | Rífabútín AUC ↑ 207 %<br>Nelfínavír AUC ↓ 32 %                     | Skammtaminnkun rífabútíns í 150 mg á dag er nauðsynleg þegar nelfínavír 750 mg 3svar á dag eða 1250 mg 2svar á dag er gefið samtímis.                                                                                                                                       |
| Rífabútín 150 mg á dag<br>(nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                             | Rífabútín AUC ↑ 83 %<br>Nelfínavír AUC ↓ 23 %                      | Skammtaminnkun rífabútíns í 150 mg á dag er nauðsynleg þegar nelfínavír 750 mg 3svar á dag eða 1250 mg 2svar á dag er gefið samtímis.                                                                                                                                       |
| Rífampicín 600 mg á dag í 7 daga<br>(nelfínavír 750 mg á 8 tíma fresti í 5-6 daga)                    | Rífampicín styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↓ 82 %            | Rífampicín má ekki nota ásamt nelfínavíri.                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ketókonazól                                                                                           | Ketókonazól styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↑ 35 %           | Þegar nelfínavír var notað ásamt öflugum CYP3A hemli, ketókonazóli, varð 35 % aukning á AUC nelfínávirs í plasma. Breytingarnar á styrk nelfínávirs eru ekki taldar klínískt marktækar og ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar ketókonazól og nelfínavír eru gefin samtímis. |
| <b>Getnaðarvarnir til inntöku</b>                                                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 17 alfa-etínýl estradíól 35 µg á dag í 15 daga<br>(nelfínavír 750 mg á 8 tíma fresti í 7 daga)        | Etínýl estradíól AUC ↓ 47 %<br>Nelfínavír styrkur ekki mældur      | Ekki á að nota getnaðarvarnir sem innihalda etínýl estradíól ásamt nelfínavíri. Íhuga skal aðrar leiðir til getnaðarvarna.                                                                                                                                                  |
| Noretíndrón 0,4 mg á dag í 15 daga<br>(nelfínavír 750 mg á 8 tíma fresti í 7 daga)                    | Noretíndrón AUC ↓ 18 %<br>Nelfínavír styrkur ekki mældur           | Ekki á að nota getnaðarvarnir sem innihalda noretíndrón ásamt nelfínavíri. Íhuga skal aðrar leiðir til getnaðarvarna.                                                                                                                                                       |
| <b>HMG-CoA redúktasa-hemlar (statín)</b>                                                              |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                       |                                                                    | Þar sem aukinn styrkur HMG-CoA redúktasa hemla getur valdið vöðvakvilla þ.á.m. rákvöðvalýsu, er ekki ráðlagt að nota þessi lyf ásamt nelfínavíri.                                                                                                                           |
| Simvastatín eða lóvastatín<br>(nelfínavír 1250 mg 2svar á dag)                                        | Simvastatín AUC ↑ 505 %<br>Nelfínavír AUC ↔<br>styrkur ekki mældur | Ekki er mælt með samtímis notkun simvastatíns eða lóvastatíns og nelfínávirs (sjá Frábendingar).                                                                                                                                                                            |
| Atorvastatín 10 mg á dag<br>(Nelfínavír 1250 mg 2svar á dag)                                          | Atorvastatín AUC ↑ 74 %<br>Nelfínavír AUC styrkur ekki mældur      | Atorvastatín er ekki eins háð CYP3A4 hvað varðar umbrot. Þegar það er notað ásamt nelfínavíri ætti að gefa lægsta mögulega skammt af atorvastatíni.                                                                                                                         |

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br>(skammtur nelfinavírs sem notaður var í rannsókn)                             | Áhrif á þéttni lyfs<br>Breyting í %                                                                                                                                                                                                                 | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pravastatín, flúvastatín, rosuvastatín                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                     | Umbrot pravastatíns og flúvastatíns eru ekki háð CYP3A4 og ekki er búist við milliverkunum við nelfinavír. Sé meðferð með HMG-CoA redúktasa hemli ráðlögð ásamt nelfinavíri er mælt með notkun pravastatíns eða flúvastatíns. Rosuvastatín má einnig gefa ásamt nelfinavíri en fylgjast skal með sjúklingum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Krampalosandi lyf</b>                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Fenýtóín 300 mg á dag í 7 daga (nelfinavír 1250 mg 2svar á dag í 14 daga)                                                 | Fenýtóín AUC ↓ 29 %<br>Frítt fenýtóín AUC ↓ 28 %                                                                                                                                                                                                    | Ekki er mælt með skammtaþögnun fyrir nelfinavír. Nelfinavír getur leitt til minnkunar AUC fyrir fenýtóín; þess vegna ætti að fylgjast með fenýtóín styrk sé um samtímis notkun ásamt nelfinavíri að rað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Prótónpumpuhemlar</b>                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ómeprazol 20 mg 2svar á dag í 4 daga, gefið 30 mínútum fyrir nelfinavír gjöf<br>(nelfinavír 1250 mg 2svar á dag í 4 daga) | Ómeprazol styrkur ekki mældur<br>Nelfinavír AUC ↓ 36 %<br>Nelfinavír C <sub>max</sub> ↓ 37 %<br>Nelfinavír C <sub>min</sub> ↓ 39 %<br>M8 umbrotsefni AUC ↓ 92 %<br>M8 umbrotsefni C <sub>max</sub> ↓ 89 %<br>M8 umbrotsefni C <sub>min</sub> ↓ 75 % | Ómeprazol ætti ekki að nota ásamt nelfinavíri. Frásog nelfinavírs getur minnkað ef sýrustig (pH) í maga eykst óháð orsökum. Samtímis gjöf nelfinavírs og ómeprazóls getur leitt til minni veirusvörunar og þess vegna er ekki ráðlagt að nota lyfin saman. Gæta skal varúðar þegar nelfinavír er notað ásamt öðrum prótónpumpuhemlum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Róandi lyf/kvíðastillandi lyf</b>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Míðazolám                                                                                                                 | Engin milli merkanarannsókn hefur verið gerð á notkun nelfinavírs ásamt benzodíazepínunum.                                                                                                                                                          | Míðazolám er að stórum hluta umbrotið af CYP3A4. Samtímis notkun míðazoláms ásamt nelfinavíri getur valdið talsverðri aukningu á styrk þessa benzodíazepíns. Byggt á gögnum annarra CYP3A4 hemla má búast við því að þéttni míðazoláms í plasma sé marktækt hærri þegar míðazolám er gefið til inntöku. Þess vegna á ekki að gefa nelfinavír ásamt míðazolám til inntöku. Sé nelfinavír gefið ásamt míðazolám stungulyfi á að gefa lyfið á gjörgæsludeild eða við svipaðar aðstæður þar sem náð klínískt eftirlit er tryggt og viðeigandi búnaður er til staðar ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving á sér stað. Íhuga skal skammtaþögnun fyrir míðazolám sérstaklega ef meira en einn skammtur af míðazolám er gefinn. |

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br>(skammtur nelfínávirs sem notaður var í rannsókn) | Áhrif á þéttni lyfs<br>Breyting í %                                                                                | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>H1 viðtakablokkar, 5HT örvar</b>                                                           |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Terfenadín, astemizól, císapríð                                                               | Nelfínavír eykur plasmabéttni terfenadíns. Búast má við svipuðum milliverkunum við notkun astemizóls og císapríðs. | Nelfínavír má ekki gefa samtímis terfenadíni, astemizóli eða císapríði vegna hættu á alvarlegum og/eða lífshættulegum hjartsláttartruflunum.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Endópelín viðtakablokkar</b>                                                               |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bósentan                                                                                      | Ekki rannsakað. Samtímis notkun bósentans og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni bósentans.                       | Fylgjast á með því hvernig sjúklingar þola bósentan þegar það er gefið samtímis nelfínáviri.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Verkjalýf</b>                                                                              |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Metadón 80 mg ± 21 mg á dag >1 mánuð<br>(nelfínavír 1250 mg 2svar á dag í 8 daga)             | Metadón AUC ↓ 47 %                                                                                                 | Enginn einstaklingur í rannsókninni upplifði fráhvarfseinkenni. Vegna breytinga á lyfjahvörfum má þó búast við að einhverjir sjúklingar sem fá þessa samsetningu gæti fengið fráhvarfseinkenni og þurfi aðlögun með brekkun metadóns skammts. AUC fyrir metadón getur minnkað þegar það er gefið ásamt nelfínáviri. Þess vegna gæti þurft að auka skammt metadóns sé það notað ásamt nelfínáviri. |
| <b>Innöndunar-/nefsteri</b>                                                                   |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Flútíkasón                                                                                    | ↑ Flútíkasón                                                                                                       | Samhliða notkun flútíkasón própíónats og VIRACEPT getur aukið plasmabéttni flútíkasón própíónats. Notið með varúð. Íhugið aðra valkosti en flútíkasón própíónat, sem ekki er umbrotið af CYP3A4, eins og beklómetasón, einkum til langtímanotkunar.                                                                                                                                               |
| <b>Þunglyndislyf</b>                                                                          |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Trazódón                                                                                      | ↑ Trazódón                                                                                                         | Samhliða notkun trazódóns og VIRACEPT getur aukið plasmabéttni trazódóns. Nota á samsetninguna með varúð og íhuga á minni skammt af trazódóni.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>PDE-5 hemlar til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings</b>                                 |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Tadalafíl                                                                                     | Ekki rannsakað. Samtímis notkun tadalafíls og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni tadalafíls.                     | Ekki er mælt með samtímis gjöf VIRACEPT og tadalafíls þegar það er notað til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Sildenafil                                                                                    | Ekki rannsakað. Samtímis notkun sildenafilíls og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni sildenafilíls.               | Ekki má gefa sildenafilífl samhliða VIRACEPT (sjá Frábendingar).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>PDE-5 hemlar til meðhöndlunar risvandamála</b>                                             |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Tadalafíl                                                                                     | Ekki rannsakað. Samtímis notkun tadalafíls og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni tadalafíls.                     | Aukinnar árvekni er þörf vegna aukaverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir tadalafíli.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sildenafil                                                                                    | Ekki rannsakað. Samtímis notkun sildenafilíls og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni sildenafilíls.               | Upphafsskammtur af sildenafilífl á ekki að vera stærri en 25 mg á 48 klukkustundum. Aukinnar árvekni er þörf vegna aukaverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir sildenafilífl.                                                                                                                                                                                                               |

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br>(skammtur nelfínávirs sem notaður var í rannsókn) | Áhrif á þéttni lyfs<br>Breyting í %                                                                                                                                                                                                | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vardenafil                                                                                    | Ekki rannsakað. Samtímis notkun vardenafil og nelfínávirs getur aukið plasmabreytingu vardenafil.                                                                                                                                  | Aukinnar árvekni er þörf vegna aukaverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir vardenafili.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Lyf við þvagsýrugigt</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Colchicine                                                                                    | Ekki rannsakað. Samtímis notkun colchicine og nelfínávirs getur aukið plasmabreytingu colchicine.                                                                                                                                  | Ráðlagt er að minnka skammta af colchicine eða gera hlé á meðferð með colchicine hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi ef nauðsynlegt er að meðhöndla með nelfínáviri. Ekki á að gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicine samtímis nelfínáviri (sjá kafla 4.2).                                                                                                                 |
| <b>Náttúrulyf</b>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Jóhannesarjurt                                                                                | Plasma gildi nelfínávirs geta minnkað við samtímis notkun náttúrulyfsins Jóhannesarjurtar ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Þetta á sér stað vegna örvunar umbrotsensíma og/eða flutningspróteína fyrir tilstilli Jóhannesarjurtar. | Ekki má nota náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt ásamt nelfínáviri. Se sjúklingur að taka Jóhannesarjurt skal stöðva inntöku jurtarinnar, kanna veirufjölda og nelfínavír styrk sé það mögulegt. Nelfínavír styrkur getur aukist þegar inntaka Jóhannesarjurtar er stöðvuð og hugsanlega þarf að aðlaga nelfínavír skammtinn. Innleiðsluáhrif Jóhannesarjurtar geta varað í a.m.k. 2 vikur eftir stöðvun meðferðar. |

↑ Merkir aukning, ↓ merkir minnkun, ↔ merkir lágmarks breyting (< 10 %).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Ekki hafa sést meðferðartengdar aukaverkanir á æxlun í dýrarrannsóknum á eiturvirkni í rottum í skömmtum þar sem líkaminn fær jafn mikið af lyfinu í sig og sem nemur klínískum skammti. Klínísk reynsla hjá þunguðum konum er takmörkuð. VIRACEPT skal einungis gefa á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

HIV-sýktum konum er ráðlagt að hafa börn sín alls ekki á brjósti til þess að forðast megi HIV-smit. Rannsóknir á mjólkandi rottum sýndu að nelfínavír útskilst í móðurmjólk. Engin gögn um útskilnað nelfínávirs í brjóstamjólk manna liggja fyrir. Mæðrum skal ráðlagt að hætta brjóstgjöf ef þær taka VIRACEPT.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

VIRACEPT hefur engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Öryggi VIRACEPT 250 mg töflunnar var rannsakað í klínískum samanburðarrannsóknum með yfir 1300 sjúklingum. Flestir sjúklinganna í þessum rannsóknum fengu annaðhvort 750 mg þrisvar á dag, ýmist eitt sér eða samhliða núkleósíð hliðstæðum, eða 1250 mg tvisvar á dag með núkleósíð hliðstæðum.

Eftirfarandi aukaverkanir með að minnsta kosti möguleg tengsl við nelfínavír voru oftast tilkynntar: Niðurgangur, ógleði og útbrot. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á nelfínáviri

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru teknar saman í töflu 2. Listinn inniheldur einnig greinilega óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem hafa komið fram við notkun nelfínavírs (á 48 vikum).

**Tafla 2: Tíðni aukaverkana og greinilega óeðlilegra rannsóknaniðurstæðna úr II. stigs og III. stigs rannsóknum. (Mjög algengar ( $\geq 10\%$ ); algengar ( $\geq 1\%$  og  $< 10\%$ ))**

| <b>Líffæri</b>              | Aukaverkun                                                                                                                                    |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tíðni verkunar</b>       |                                                                                                                                               |
| 3. & 4. stigs               | Öll stig                                                                                                                                      |
| <i>Meltingarfæri</i>        |                                                                                                                                               |
| Mjög algengar               | Niðurgangur                                                                                                                                   |
| Algengar                    | Ógleði, uppbemba                                                                                                                              |
| <i>Húð og undirhúð</i>      |                                                                                                                                               |
| Algengar                    | Útbrot                                                                                                                                        |
| <i>Rannsóknaniðurstæður</i> |                                                                                                                                               |
| Algengar                    | Aukinn alanín amínótransferasi, aukinn aspartat amínótransferasi, daufkyrningafæð, aukning á kreatín fosfókínasa í blóði, hækkan daufkyrninga |

#### Börn og nýburar:

Um 400 sjúklingar í heild fengu nelfínavír í rannsóknum hjá börnum (Rannsóknir 524, 556, PACTG 377/725 og PENTA-7) í allt að 96 vikur. Aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá börnum voru svipaðar og hjá fullorðnum. Niðurgangur var algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá börnum. Daufkyrningafæð/hvítornafæð voru þær óeðlilegu rannsóknaniðurstæður sem oftast komu fram. Á meðan á rannsóknum stóð hættu innán við 15% sjúklinganna á meðferð vegna aukaverkana.

#### Reynsla eftir markaðssetningu nelfínavírs

Alvarlegar og ekki alvarlegar aukaverkanir úr aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu (þar sem nelfínavír var tekinn sem eini próteasahemilín eða í samsetningu með annarri andretróveirumeðferð) sem ekki hafa verið áður nefndar í kafla 4.8, þar sem ekki er hægt að útiloka tengsl við nelfínavír, eru talðar upp hér að aftan. Þar sem þessar upplýsingar koma úr aukaverkanatilkynningakerfinu, er tíðni aukaverkana ekki staðfest.

#### Ónæmiskerfi:

*Sjaldgæfar* ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ): Ofnæmi að meðtöldum berkjukrampa, sótthita, kláða, andlitsbjúg og útbrotum með dröfnuðum eða húðbólublöðrum.

#### Efnaskipti og næring:

*Sjaldgæfar – mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ): Samsett andretróveirulyfjameðferð hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (áunnum fitukyrkingi) hjá HIV sjúklingum, þar með töldu tapi á fitu undir húð á útlimum og í andliti, aukinni fitu í kviðarholi og á innnyflum, brjóstastækkun og fitusöfnun á hálsi og herðum (nautssvíri).

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Ný tilfelli af sykursýki eða versnandi sykursýki.

#### Meltingarfæri:

*Sjaldgæfar* ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ): Uppköst; brisbólga/aukning á amýlasa í blóði.

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Þaninn kviður.

#### Lifur og gall:

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Lifrabólga, hækkan lifrarensíma og gula þegar nelfínavír er notað ásamt öðrum andretróveirulyfjum.

#### Stoðkerfi og stoðvefur:

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Tilkynt hefur verið um aukningu á kreatín fosfókínasa í blóði, vöðvaþrautir, vöðvaþrota og rákvöðvalýsu við notkun með próteasahemlum, einkum í samsetningu með nukleósíð hliðstæðum.

#### Æðar:

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Aukin sjálfvakin blæðing hjá sjúklingum með dreyrasýki.

#### Húð og undirhúð:

Örsjaldan koma fyrir ( $\leq 0,01\%$ ), þar með talin einstök tilvik: Regnbogaroðasótt.

#### Börn:

Viðbótar aukaverkanir sem tilkynt hefur verið um eftir markaðsetningu eru taldar upp hér að eftan. Þar sem þessar upplýsingar koma úr aukaverkanatilkynningakerfinu, er tíðni aukaverkanna ekki þekkt. Hækkun á þríglyseríðum í blóði, blóðleysi, aukning á mjólkursýru í blóði og lungnabólga.

Tilkynt hefur verið um tilfelli beindreps, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir langtíma notkun samsettrar andretrovírameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)). Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Samsett andretrovíruylfjameðferð hefur tengst óeðlilegum umbrotum svo sem hækkun á þríglyseríðum í blóði, kólesterólhækkun, insúlínviðnámi, blóðsykurshækkun og laktathækkun í blóði. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest getur við upphaf samsettrar andretrovírameðferðar komið fram bólgusvörum vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða leifa tækifærissýkinga. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

## 4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af bráðri ofskömmtnun VIRACEPT í höndum er takmörkuð. Ekki er um sérstakt mótefni að ræða við ofskömmtnun á nelfínáviri. Ef ástæða er til á að fjarlægja það nelfínávír sem ekki hefur frásogast með uppköstum eða magaskömum. Einnig má gefa lyfjakol til þess að fjarlægja það nelfínávír sem ekki hefur frásogast. Þar sem nelfínávír er mjög próteinbundið er ólíklegt að það náist úr blóði í umtalsverðum mæli við himnuskulun.

Ofskömmtnun nelfínávírs væri fræðilega séð hægt að tengja við lengingu á QT-bili hjartalínurits (sjá kafla 5.3). Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með sjúklingum sem fengið hafa ofskömmtnun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfjafir

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf með beina verkun á veirur, ATC flokkur: J 05 A E 04.

Verkunarháttur: HIV próteasi er ensím sem er nauðsynlegt fyrir próteasaklofnun forefnis veirufjölpróteina í einstök prótein sem er að finna í smitandi HIV. Klofnun þessara veirufjölpróteina er nauðsynlegt þroskaferli veirunnar svo hún sé smitandi. Nelfínávír binst afturkræft við virkan hluta HIV-próteasa og kemur í veg fyrir klofnun fjölpróteina, en það leiðir til myndunar óþroskaðra veiruagna sem ekki smita.

Andveiruvirkni in vitro: Sýnt hefur verið fram á andveiruvirkni nelfínávírs *in vitro* bæði við bráðar og langvinnar HIV-sýkingar í frumulínum stofnfruma, eítílfrumum í blóði og í einkjörnungum/átfrumum. Í ljós kom að nelfínávír var virkt gegn mörgum rannsóknastofustofnum og klínískum hreinræktuðum HIV-1 og HIV-2 stofnum ROD. EC<sub>95</sub> (95 % virk þéttni) nelfínávírs var frá 7 upp í 111 nM (meðalgildi 58 nM). Nelfínávír sýndi allt frá samlegðaráhrifum upp í samverkandi áhrif gegn HIV í samsetningum

með bakritahemlunum zídóvúdíni (ZDV), lamívúdíni (3TC), dídánósíni (ddI), zalcítabíni (ddC) og stavúdíni (d4T) án aukinna frumueituráhrifa.

Ónæmi: Veiran getur orðið ónæm fyrir nelfínávíri ef stökkbreytingar á veirupróteasa eiga sér stað við amínósýrur 30, 88 og 90.

In vitro: Einangraðir HIV stofnar með minnkað næmi fyrir nelfínávíri hafa verið valdir *in vitro*. Fylgst var með einöngruðum HIV stofnum úr völdum sjúklingum á meðferð með nelfínávíri einu sér eða með bakritahemlunum hvað varðar breytingar á svipgerð (n=19) og arfgerð (n=195, þar af 157 sem voru metanlegir) í klínískri rannsókn yfir tímabilið 2 til 82 vikur. Ein eða fleiri veiru próteasa stökkbreytingar við amínósýru 30, 35, 36, 46, 71, 77 og 88 voru greindar hjá > 10 % sjúklinga með metanlega einangraða stofna. Af 19 sjúklingum þar sem bæði svipgerðar og arfgerðar greiningar voru gerðar á klínískt einöngruðum stofnum, sýndu stofnarnir hjá 9 sjúklingum minnkað næmi (5- til 93-falt) fyrir nelfínávíri *in vitro*. Einangraðir stofnar úr öllum 9 sjúklingunum bjuggu yfir einni eða fleiri stökkbreytingum á veiru próteasaerfðaeðfinu. Fram kom að algengasta stökkbreytingin var við amínósýru 30.

Krossónæmi in vitro: Einangraðir HIV stofnar sem fengnar voru úr 5 sjúklingum á nelfínávír meðferð sýndu 5- til 93-falt minnkað nelfínávír næmi *in vitro* þegar bornar saman við samsvarandi einangraða grunnlínu stofna, en sýndu ekki samsvarandi minnkun í næmni fyrir indínávíri, ritónávíri, saquinávíri eða aprenávíri *in vitro*. Þvert á móti, eftir ritónávír meðferð sýndu 6 af 7 klínískum einöngruðum stofnum með minnkað næmi fyrir ritónávíri (8- til 113-falt) *in vitro* þegar borið saman við samsvarandi einangraða grunnlínu stofna einnig minnkað næmi fyrir nelfínávíri (5- til 40-falt) *in vitro*. Einangraður HIV stofn fenginn úr sjúklingi á saquinávír meðferð sýndi minnkað næmi fyrir saquinávíri (7-falt) en sýndi ekki samsvarandi minnkun í næmni fyrir nelfínávíri. Krossónæmi milli nelfínávírs og bakritahemla er ólíklegt þar sem um er að ræða mismunandi markensím. Klínískir einangraðir stofnar (n=5) með minnkað næmi fyrir zídóvúdíni, lamívúdíni eða nevírapíni halda fullu næmi fyrir nelfínávíri *in vitro*.

In vivo: Heildartíðni D30N stökkbreytingar í veiru próteasa hjá metanlegum einöngruðum stofnum (n=157) hjá sjúklingum sem fengu nelfínávír eitt sér eða nelfínávír í samsetningu með zídóvúdíni og lamívúdíni eða stavúdíni var 54,8 %. Heildartíðni annarra stökkbreytinga í tengslum við frumónæmi próteasahemla var 9,6 % fyrir L90M skiptinguna, hins vegar komu ekki fram skiptingar við 48, 82 og 84.

Upplýsingar um klínísk lyfhrif: Sýnt hefur verið fram á að meðferð með nelfínávíri einu sér eða ásamt öðrum andretróveirulyfjum dregur úr veirumagni og eykur CD4-frumufjölda hjá sjúklingum með HIV-1 í sermi. Lækkun á HIV RNA sem sást eftir meðferð með nelfínávíri einu sér var ekki eins mikil og stóð ekki eins lengi. Virkun nelfínávírs (eitt sér eða samsett með öðrum andretróveirulyfjum) á virkni líffræðilegra merkgæna sjúkdómsins, CD4-frumufjölda og veiru RNA var metin í nokkrum rannsóknum á HIV-1 sýktum einstaklingum.

Virkni lyfjagjafar tvisvar á dag hefur verið metin samanborið við lyfjagjöf þrisvar á dag fyrir VIRACEPT 250 mg töflur, einkum hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið próteasahemla áður. Slembið sýndi, opin merkt rannsókn bar saman HIV RNA bælingu nelfínávírs 1250 mg tvisvar á dag og nelfínávírs 750 mg þrisvar á dag hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið próteasahemla en fengu einnig stavúdín (30-40 mg tvisvar á dag) og lamívúdín (150 mg tvisvar á dag).

| Hlutfall sjúklinga með HIV RNA undir LOQ (næmis- og ofurnæmismagngreiningar) á 48. viku |              |                            |                            |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Magngreiningar                                                                          | Greining     | Viracept tvisvar á dag (%) | Viracept þrisvar á dag (%) | 95 % CI   |
| Næmir                                                                                   | Athuguð gögn | 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) |
| Ofurnæmir                                                                               | Athuguð gögn | 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 = Síðustu athugun haldið áfram

ITT = Áform um meðferð

NC = F: Luku ekki rannsókn = misheppnuð

Með lyfjagjöf tvisvar á dag fengust tölfræðilega marktækt hærri hámarksgildi nelfínávirs í plasma samanborið við lyfjagjöf þrisvar á dag. Vart varð við lítils háttar mun sem ekki var tölfræðilega marktækur varðandi aðrar viðmiðanir lyfjahvarfastuðla þar sem ekkert benti til þess að önnur lyfjagjöfin væri hinna fremri. Þótt rannsókn 542 sýndi engan tölfræðilega marktækan mun lyfjagjöfunum tveimur hvað varðar virkni hjá sjúklingahópi sem að stórum hluta hafa ekki notað andretróveirulyf, er ekki vitað hvaða gildi þessar niðurstöður hafa fyrir sjúklinga sem hafa notað andretróveirulyf.

Í rannsókn á 297 sjúklingum með jákvætt HIV-1 í sermi sem fengu zídóvúdín og lamívúdín ásamt nelfínáviri (í tveim mismunandi skömmtum) eða eingöngu zídóvúdín og lamívúdín var meðal grunnlína meðalfrumufjölda CD4 288 frumur/mm<sup>3</sup> og meðal grunnlína HIV RNA í plasma 5,21 log<sup>10</sup> eintök/ml (160,394 eintök/ml). Meðalfall HIV RNA í plasma með því að nota PCR magngreiningu (< 400 eintök/ml) eftir 24 vikur var 2,33 log<sup>10</sup> hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag samanborið við 1,34 log<sup>10</sup> hjá sjúklingum sem fengu eingöngu zídóvúdín og lamívúdín. Að 24 vikum liðnum var prósentu sjúklinga með HIV RNA gildi í plasma undir greiningarmörkum magngreiningar (< 400 eintökum/ml) 81 % og 8 %, annars vegar í hópnum sem fékk 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag ásamt zídóvúdíni og lamívúdíni og hins vegar í hópnum sem fékk zídóvúdín og lamívúdín (eingöngu). Meðalfrumufjöldi CD4 eftir 24 vikur hækkaði um 150 og 95 frumur/mm<sup>3</sup> hjá hópnum sem fékk 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag ásamt zídóvúdíni og lamívúdíni samanborið við hópinn sem fékk bara zídóvúdín og lamívúdín. Að 48 vikum liðnum voru u.þ.b. 75 % sjúklinganna sem fengu 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag ásamt zídóvúdíni og lamívúdíni ennþá undir greiningarmörkum magngreiningarinnar (< 400 eintök/ml); hjá þessum hópi var meðal hækkan á CD4 frumufjölda 198 frumur/mm<sup>3</sup> eftir 48 vikur.

Enginn mikilvægur mismunur sást á öryggi eða hvernig skömmtun lyfsins þoldist milli tvisvar og þrisvar á dag hópanna, sama hlutfall sjúklinga í hvorum hóp um sig fann fyrir aukaverkunum í einhverjum mæli, hvort svo sem tengslin við tilraunalyfið voru.

Plasmapéttni vissra HIV-1 próteasahemla sem eru aðalega umbrotnir fyrir tilstilli CYP3A4 getur aukist ef lágskammta rítónavír sem er hemill á þetta umbrot er gefið samtímis. Meðferðarviðmiðanir fyrir nokkra próteasahemla sem verða fyrir þessari milliverkun krefjast samtímis gjafar lágskammta rítónavírs ('örvun') til þess að auka plasmapéttni og hámarka veiruhamlandi virkni. Plasmapéttni nelfínávirs, sem er umbrotið aðallega af CYP2C19 og einungis að hluta af CYP3A4 eykst ekki mikið þegar rítónavír er gefið samtímis, og því þarf ekki að gefa lágskammta rítónavír með nelfínáviri. Tvær rannsóknir hafa borið saman öryggi og virkni nelfínávirs (án örvunar) við rítónavír-örvaða próteasahemla, hvert gefið með öðrum andretróveirulyfjum.

Rannsókn M98-863 er slembiröðuð, tvíblind rannsókn með 653 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum þar sem borið er saman lópínavír/rítónavír (400/100 mg tvisvar á dag n=326) og nelfínavír (750 mg þrisvar á dag n=327), hvort um sig í samsetningu með lamívúdíni (150 mg tvisvar á dag) og stavúdíni (40 mg tvisvar á dag). Miðgildi HIV-1 RNA í upphafi var 4,98 log<sup>10</sup> eintök/ml í nelfínavír meðferðarhópnum og 5,01 log<sup>10</sup> eintök/ml lópínavír/rítónavír meðferðarhópnum. Miðgildi CD4+ frumufjölda á grunnlínu var 232 frumur/mm<sup>3</sup> í báðum hópnum. Að 48 vikum liðnum höfðu 63 % sjúklinga á nelfínáviri og 75 % sjúklinga á lópínáviri/rítónáviri HIV-1 RNA < 400 eintök/ml, en 52 % nelfínavír og 67 % lópínavír/rítónavír sjúklinga höfðu HIV-1 RNA

< 50 eintök/ml (áform um meðferð, sleppt = misheppnuð). Meðal aukning frá grunnlínu á CD4+ frumufjölda eftir 48 vikur var 195 frumur/mm<sup>3</sup> í nelfínávír hópnum og 207 frumur/mm<sup>3</sup> í lópínávír/ritónávír hópnum. Í 48 vikna meðferð var tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga í lópínávír/ritónávír hópnum með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml en í nelfínávír hópnum.

Rannsókn APV30002 er slembiröðuð, opin rannsókn með 649 sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm sem ekki höfðu fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður þar sem borið er saman fosamprenávír/ritónávír (1400/200 mg einu sinni á dag n=322) og nelfínávír (1250 mg tvisvar á dag n=327), hvort um sig í samsetningu með lamívúdíni (150 mg tvisvar á dag) og abakavíri (300 mg tvisvar á dag). Miðgildi HIV-1 RNA í upphafi var 4,8 log<sup>10</sup> eintök/ml í báðum meðferðarhópnum. Miðgildi CD4+ frumufjölda á grunnlínu var 177 og 166 x10<sup>6</sup> frumur/l í nelfínávír og fosamprenávír/ritónávír hópnum, hvorum fyrir sig. Eftir 48 vikur var sýnt fram á jafngildi meðferða þar sem 68 % sjúklinga í nelfínávír hópnum og 69 % sjúklinga í fosamprenávír/ritónávír hópnum höfðu HIV-1 RNA í plasma < 400 eintök/ml en 53 % nelfínávír og 55 % fosamprenávír/ritónávír sjúklinga höfðu HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (áform um meðferð, bakslag/meðferð hætt = misheppnuð). Miðgildi aukningar frá grunnlínu á CD4+ frumufjölda eftir 48 vikur var 207 frumur/mm<sup>3</sup> fyrir nelfínávír hópinn og 203 frumur/mm<sup>3</sup> fyrir fosamprenávír/ritónávír hópinn. Meðferðarrestur var meiri hjá nelfínávír hópnum (17 %) heldur en hjá fosamprenávír/ritónávír hópnum (7 %). Tíðni ónæmis fyrir núkleósíða bakritahemlum vegna meðferða var marktækt minni hjá fosamprenávír/ritónávír hópnum samanborið við nelfínávír hópinn (13 % á móti 57 %; p<0,001).

## 5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf nelfínávírs hafa verið metin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og HIV-sýktum sjúklingum. Ekki varð vart við neinn verulegan mun á heilbrigðum sjálfboðaliðum og HIV-sýktum sjúklingum.

Frásög: Eftir einn eða marga skammta til inntöku á 500 til 750 mg (tvær til þrjár 250 mg töflur) með mat, náðist hámarksplasmaþéttni nelfínávírs yfirleitt eftir 2 til 4 klukkustundir.

Eftir samfellda meðferð með 750 mg á 8 klst. fresti 128 daga (við jafnvægi), var hámarksplasmaþéttni (C<sub>max</sub>) að meðaltali 3-4 míkrog/ml og plasmaþéttni fyrir næsta skammt (í lágmarki) var 1-3 míkrog/ml. Hækkun á plasmaþéttni nelfínávírs eftir staka skammta var hlutfallslega meiri en skammtaaukning. Þetta sást þó ekki eftir marga skammta.

Í rannsókn á lyfjahlvörfum hjá HIV-jafnvæðum sjúklingum voru bornir saman margir skammtar af 1250 mg tvisvar á dag og margir skammtar af 750 mg þrisvar á dag í 28 daga. Sjúklingar sem fengu VIRACEPT tvisvar á dag (n=10) náðu nelfínávír C<sub>max</sub> sem nam 4,0 ± 0,8 míkrog/ml og lágmarkspéttni að morgni og kveldi sem nam 2,2 ± 1,3 míkrog/ml og 0,7 ± 0,4 míkrog/ml, hvort um sig. Sjúklingar sem fengu VIRACEPT þrisvar á dag (n=11) náðu hámarksplasmaþéttni af nelfínávíri (C<sub>max</sub>) sem nam 3,0 ± 1,6 míkrog/ml og lágmarkspéttni að morgni og kvöldi sem nam 1,4 ± 0,6 míkrog/ml og 1,0 ± 0,5 míkrog/ml, hvort um sig. Munurinn á milli lágmarkspéttni að morgni og um miðjan dag eða að kvöldi, bæði fyrir skammtun tvisvar og þrisvar á dag, sást einnig hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu skammtanákvaðlega á 8 eða 12 klst. fresti.

Lyfjahlvörf nelfínávírs eru svipuð, hvort sem gefið er tvisvar eða þrisvar á dag. Hjá sjúklingum var AUC<sub>0-24</sub> með 1250 mg tvisvar á dag 52,8 ± 15,7 míkrog·klst/ml (n=10) og með 750 mg þrisvar á dag 53,6 ± 17,8 míkrog·klst/ml (n=11). Lágmarks útsetning lyfsins er a.m.k. 20 sinnum meiri en meðal C<sub>95</sub> út allt skammtabilið, fyrir báðar áætlanir. Klínískt vægi tengdra *in vitro* mælinga á því hversu öflugt lyfið er og á klínískum niðurstöðum hefur ekki verið ákvarðað. Vart varð við meiri aukningu á plasmaþéttni nelfínávírs en sem svaraði hlutfallslegri skammtastækkun eftir staka skammta; þessa varð þó ekki vart eftir marga skammta.

Heildaraðgengi VIRACEPT hefur ekki verið ákvarðað.

### Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku

Fæða eykur útsetningu fyrir nelfínávíri og dregur úr breytilegum lyfjahlvörfum nelfínávírs samanborið við töku á fastandi maga. Í einni rannsókn fengu heilbrigðir sjálfboðaliðar einn 1250 mg skammt af

VIRACEPT (5x 250 mg töflur) á fastandi maga eða með mat (þrjár máltíðir með mismunandi hitaeininga- og fituinnihaldi). Í annarri rannsókn fengu heilbrigðir sjálfboðaliðar staka 1250 mg skammta af VIRACEPT (5 x 250 mg töflur) á fastandi maga eða með mat (tvær máltíðir sem innihéldu mismikla fitu). Niðurstöðurnar úr rannsóknunum tveimur eru teknar saman sem hér segir:

**Aukning á AUC,  $C_{max}$  og  $T_{max}$  fyrir nelfínavír með mat miðað við föstu eftir 1250 mg af VIRACEPT (5 x 250 mg töflur)**

| Fjöldi kkal | % Fita | Fjöldi þátttakenda | Margfeldis-<br>aukning á<br>AUC | Margfeldis-<br>aukning á $C_{max}$ | Aukning á $T_{max}$ (klst.) |
|-------------|--------|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 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                        |

**Aukning á AUC,  $C_{max}$  og  $T_{max}$  fyrir nelfínavír með fituskertum (20%) á móti fituríkum (50 %) mat samanborið við föstu eftir 1250 mg af VIRACEPT (5 x 250 mg töflur)**

| Fjöldi kkal | % Fita | Fjöldi þátttakenda | Margfeldis-<br>aukning á<br>AUC | Margfeldis-<br>aukning á $C_{max}$ | Aukning á $T_{max}$ (klst.) |
|-------------|--------|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 500         | 20     | n=22               | 3,1                             | 2,5                                | 1,0                         |
| 500         | 50     | n=22               | 5,1                             | 3,8                                | 2,1                         |

Útsetning fyrir nelfínavíri eykst með aukningu á hitaeininga- eða fituinnihaldi máltíða sem neytt er með VIRACEPT.

**Dreifing:** Nelfínavír í sermi er mjög próteinbundið ( $\geq 98\%$ ). Áætlað dreifingarrúmmál í bæði dýrum og mönnum er 2-7 l/kg sem fór fram yfir heildarvatnsmagn líkamans og bendir til umtalsverðar dreifingar nelfínavírs í vefi.

**Umbrot:** *In vitro* rannsóknir sýndu fram á að mörg cytókróm P-450 ísóform, þar meðtalinn CYP3A, CYP2C19/C9 og CYP2D6 sjá um umbrot nelfínavírs. Í plasma var eitt aðal og mörg önnur minniháttar oxuð umbrotsefni. Helsta oxaða umbrotsefnið M8 (*tert-bútyl* hýdroxý nelfínavír), hefur sömu andveiruvirkni *in vitro* og móðurefnið og margt reytilega cytókrómið CYP2C19 er hvati á myndun þess. CYP3A4 virðist vera hvati á frekara niðurbrot á M8. Hjá einstaklingum með eðlilega virkni CYP2C19 er plasmabéttni þessa umbrotsefnis um 25 % af heildarplasmabéttni tengdri nelfínavíri. Gert er ráð fyrir að hjá þeim einstaklingum þar sem umbrot CYP2C19 er lítið eða hjá sjúklingum sem fá samhliða sterka CYP2C19 hemla (sjá kafla 4.5) séu plasmagildi nelfínavírs hækkuð, en gildi *tert-bútyl* hýdroxý nelfínavírs hvers annars ekki mælanleg.

**Útskilnaður:** Úthreinsun eftir einn skammt til inntöku (24-33 l/klst.) og eftir marga skammta (26-61 l/klst.) bendir til þess að nelfínavír sýni miðlungi mikið til hátt lifraraðgengi. Loka helmingunartími í plasma var yfirleitt 3,5 til 5 klukkustundir. Meirihluti (87 %) af 750 mg  $^{14}\text{C}$ -nelfínavírskammti til inntöku kom fram í saur; heildargeislavirkni í saur innihélt nelfínavír (22 %) og mörg önnur oxuð umbrotsefni (78 %). Einungis 1-2% af skammtinum fannst í þvagi og þá aðallega sem óbreytt nelfínavír.

**Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum:**

**Börn:**

Hjá 2-13 ára börnum er úthreinsun á nelfínavíri eftir inntöku um 2 til 3 sinnum meiri en hjá fullorðnum, með miklum frávikum frá einum einstaklingi til annars. Með því að gefa VIRACEPT duft til inntöku eða töflur í u.þ.b. 25-30 mg/kg skammti þrisvar á dag með mat næst plasmabéttni við jafnvægi sem er svipuð og sú sem næst hjá fullorðnum sjúklingum sem fá 750 mg þrisvar á dag.

Lyfjahlvörf nelfínavírs hafa verið rannsökuð í 5 rannsóknum á börnum frá fæðingu til 13 ára aldurs. Sjúklingarnir fengu annaðhvort VIRACEPT þrisvar eða tvisvar á dag með mat eða máltíðum. Eftirfarandi er yfirlit yfir skammtaáætlanir og tengd  $\text{AUC}_{24}$  gildi.

# Yfirlit yfir AUC<sub>24</sub> gildi nelfínávirs í jafnvægi í rannsóknum á börnum

| Rannsóknar-<br>áætlun nr. | Skammtaáætlun <sup>1</sup>        | N <sup>2</sup> | Aldur             | Matur tekinn<br>með Viracept                                                                                                          | AUC <sub>24</sub><br>(mg.klst./l)<br>Meðaltal ±<br>staðalfrávik |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| AG1343-524                | 20 (19-28) mg/kg<br>þrisvar á dag | 14             | 2-13 ára          | Duft með mjólk,<br>barnapurrmjólkurdufti,<br>graut eða vatni, sem<br>hluti af létttri máltíð eða<br>tafla tekin með létttri<br>máltíð | 56,1 ± 29,8                                                     |
| PACTG-725                 | 55 (48-60) mg/kg<br>tvisvar á dag | 6              | 3-11 ára          | Með mat                                                                                                                               | 101,8 ± 56,1                                                    |
| PENTA 7                   | 40 (34-43) mg/kg<br>þrisvar á dag | 4              | 2-9 mánaða        | Með mjólk                                                                                                                             | 33,8 ± 8,9                                                      |
| PENTA 7                   | 75 (55-83) mg/kg<br>tvisvar á dag | 12             | 2-9 mánaða        | Með mjólk                                                                                                                             | 37,2 ± 19,2                                                     |
| PACTG-353                 | 40 (14-56) mg/kg<br>tvisvar á dag | 10             | 6 vikna<br>1 viku | Duft með vatni, mjólk,<br>barnapurrmjólkurdufti,<br>sojapurrmjólkurdufti,<br>sojamjólk eða<br>fæðubótarefnum                          | 44,1 ± 27,4<br>45,8 ± 32,1                                      |

<sup>1</sup> Skammtur sértækur fyrir rannsóknaráætlun (raunverulegt skammtabil)

<sup>2</sup> N: Fjöldi þátttakenda með matstækar lyfjahvörf og niðurstöður

C<sub>lágmark</sub> gildi koma ekki fram í töflunni þar sem þau liggja ekki fyrir úr öllum rannsóknum

Upplýsingar um lyfjahvörf liggja einnig fyrir varðandi 86 sjúklinga (á aldrinum 2 til 12 ára) sem fengu VIRACEPT 25-35 mg/kg þrisvar á dag í rannsókninni AG1343-556. Upplýsingar um lyfjahvörf úr rannsókninni AG1343-556 voru breytilegri en upplýsingar úr öðrum rannsóknum sem gerðar voru á börnum; 95% öryggisbil (CI) fyrir AUC<sub>24</sub> var 9 til 121 mg.klst./l.

Á heildina litið tengist nokkun VIRACEPT hjá börnum mjög breytilegri útsetningu fyrir lyfinu. Ástæðan fyrir þessum mikla breytileika er ekki þekkt en getur stafað af ósamræmi í fæðuneyslu hjá börnum.

## Aldraðir

Ekki eru tilgittir nein gögn varðandi aldraða sjúklinga.

## Skerta lifrarstarfsemi:

Lyfjahvörf nelfínávirs eftir marga skammta hafa ekki verið rannsökuð í HIV-sýktum sjúklingum með lifrabílu.

Lyfjahvörf nelfínávirs eftir einn 750 mg skammt voru rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum sjálfboðaliðum. Fram kom 49 % - 69 % aukning á flatarmáli nelfínávirs undir blóðþéttniferli hjá hópnum með skerta lifrarstarfsemi með skerðingu (Child-Turcotte flokkar A til C) miðað við heilbrigða hópinn. Ekki er hægt að gefa sérstakar skammtaráðleggingar varðandi nelfínavir á grundvelli niðurstaðna úr þessari rannsókn.

Í annarri rannsókn voru lyfjahvörf nelfínávirs (1250 mg tvisvar á dag í 2 vikur) í jafnvægi metin hjá fullorðnum HIV-sermineikvæðum einstaklingum með væga (Child-Pugh A; n=6) eða miðlungsmikla (Child-Pugh B; n=6) skerðingu á lifrarstarfsemi. Miðað við einstaklinga í samanburðarhópi með eðlilega lifrarstarfsemi voru AUC og C<sub>max</sub> fyrir nelfínavir ekki marktækt frábrugðin hjá einstaklingum

með væga skerðingu en hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi jókst AUC um 62% og  $C_{max}$  um 22%.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Há þéttni nelfínavírs og virka umbrotsefnisins M8 minnkaði leiðni kalíumganga úr einræktuðu mannshjarta (hERG) meðan á *in vitro* rannsóknum stóð. 20 % minnkuð leiðni hERG kalíumganga kom fram við nelfínavírþéttni sem var um fjórum til fimm sinnum hærri en meðalgildi sem notuð eru til lækninga í mönnum og M8 þéttni sem var sjötíu sinnum hærri. Þetta stangast á við það sem sást við svipaða skammta í hundum eða einöngruðum hjartavef þar sem engin áhrif sáust sem bentu til lengingar á QT-bili hjartalínurits. Klínísk þýðing þessara *in vitro* upplýsinga er óþekkt. Hinsvegar er byggt er á gögnum um lyf sem vitað er að lengja QT-bilið getur minnkuð leiðni hERG kalíumganga um > 20 % haft klíniska þýðingu. Því skal taka tillit til hugsanlegrar QT lengingar í ofskömmtunartilfellum (sjá kafla 4.9).

**Bráð og langvarandi eituráhrif:** Rannsóknir á bráðum og langvarandi eituráhrifum við inntöku voru gerðar á músum (500 mg/kg/dag), rottum (allt að 1000 mg/kg/dag) og öpum (allt að 300 mg/kg/dag). Hjá rottum fannst aukin lifrarþyngd og skammtaháð stækkun á skjaldbúsfrumum. Hjá öpum kom fram þyngdartap og almenn líkamleg veiklun auk almennra merkja um eituráhrif á mælingarveg.

**Stökkbreytingaáhrif:** *In vitro* og *in vivo* rannsóknir með og án umbrotsvírs hafa sýnt að nelfínavír hefur hvorki stökkbreytingaáhrif eða eituráhrif á gen.

**Krabbameinsáhrif:** Tveggja ára rannsóknir á krabbameinsáhrifum nelfínavírs mesilats til inntöku voru gerðar á músum og rottum. Allt að 1000 mg/kg/dag sem gefin voru músum gáfu engar vísbendingar um æxlismyndunaráhrif. Þegar rottum voru gefin 1000 mg/kg/dag olli það aukinni tíðni skjaldbúskirtils- og krabbameinsæxla borið saman við samanturðarhópa. Almenn útsetning var 3 til 4 sinnum meiri en við meðferðarskammta hjá mönnum. Þegar 300 mg/kg/dag voru gefin, olli það aukinni tíðni skjaldbúskirtilæxla. Langvarandi meðferð með nelfínavíri hjá rottum hefur reynst valda áhrifum í samræmi við ensímörvun sem gerði rottur, en ekki menn, móttækilegar fyrir skjaldkirtilsæxlum. Sönnunarbyrðin gefur til kynna að nelfínavír sé ólíklegt til að valda krabbameini í mönnum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐI OG AÐRAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Duft til inntöku inniheldur:

- örkristallaðan cellulósa
- maltódexrín
- tvíbasískt kalsíumfosfat
- kroskóvídón
- hydroxýprópýlmetýlsellulósa
- annatam (E951)
- súkrósapalmítat
- náttúrulegt- og gervibragðefni.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi með súrum efnum vegna bragðsins (sjá kafla 4.2).

### 6.3 Geymslupól

2 ár.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

#### 6.5 Gerð fláts og innihald

VIRACEPT 50 mg/g duft til inntöku fæst í HDPE plastflöskum lokað með pólýprópýlen barnaöryggisloki með pólýetýlen klæðningu. Hver flaska inniheldur 144 gröm af dufti til inntöku og fæst með 1 gramma (hvít) og 5 gramma (blárrí) pólýprópýlen mæliskeið.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tvær skeiðar eru í öskjunni, hvít 1 gramma skeið og blá 5 gramma skeið.

1. Mælið sléttfullan skammt af dufti með því að nota hald hinnar mæliskeiðarinnar til þess að skafa af auka duft.
2. Blandið duftið með vatni, mjólk, barnapurrmjólk, sojamjólk, fæðubótarefnum eða grau.
3. Ekki á að blanda duftið með súrum mat eða ávaxtadrykkjum.
4. Ráðlagt er að nota duftið sem blandað er eins og lýst er í 2. lið innan 6 klukkustunda.

### 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

### 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/054/001

### 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. janúar 1998  
Dagsetning endurnýjningar markaðsleyfis: 23. janúar 2008

### 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

## 1. HEITI LYFS

VIRACEPT 250 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur nelfínaírmesilat sem jafngildir 250 mg af nelfínavíri.

Hjálparefni:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Bláar, ílangar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

VIRACEPT ásamt öðrum andretróveirulyfjum er ætlað til meðferðar á eyðniveiru (HIV-1) sýkingum hjá fullorðnum, unglingum og börnum sem eru 3 ára og eldri.

Hjá sjúklingum með reynslu af próteasahemlum skal val nelfínavírs byggt á einstaklingsbundnu veirupólspófi og meðferðarsögu.

Sjá kafla 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð HIV-sýkingar á að hefja meðferð með VIRACEPT.

VIRACEPT er til inntöku og ávallt að taka með mat (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar eldri en 13 ára: Ráðlagður skammtur VIRACEPT 250 mg filmuhúðaðra taflna er **1250 mg (fimm töflur) tvisvar á dag eða 750 mg (þrjár töflur) þrisvar á dag** til inntöku.

Virgni lyfjagjafar tvisvar á dag hefur verið metin samanborið við lyfjagjöf þrisvar á dag, aðallega hjá sjúklingum sem ekki hafa notað próteasahemla áður (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar 3 - 13 ára: Ráðlagður upphafsskammtur fyrir börn er **50 – 55 mg/kg tvisvar á dag** eða ef gefið **þrisvar á dag 25 – 35 mg/kg líkamspunga** á skammt.

Ráðlagður skammtur af VIRACEPT filmuhúðuðum töflum gefnum **tvisvar á dag fyrir börn 3 til 13 ára** er sem hér segir:

| <b>Skammtur gefinn tvisvar á dag fyrir börn 3 til 13 ára</b> |                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Líkamspyngd sjúklings<br/>í kg</b>                        | <b>Fjöldi VIRACEPT 250 mg<br/>filmuhúðaðra taflna í skammti*</b> |
| 18 til 22 kg                                                 | 4                                                                |
| yfir 22 kg                                                   | 5                                                                |

Ráðlagður skammtur af VIRACEPT filmuhúðuðum töflum gefnum **þrisvar á dag fyrir börn 3 til 13 ára** er sýndur í töflunni hér að neðan: **Börn með líkamspyngd milli 10,5 -12 kg, 12– 14 kg og 18 – 22 kg eiga að fá ójafnan fjölda taflna í hverri máltíð.** Taflan sýnir áætlun sem tryggir að réttur heildardagsskammtur af Viracept sé tekinn daglega, miðað við líkamspyngd barnsins.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal ráðleggja umönnunaraðila að fylgjast vel með vaxandi líkamsþyngd barnsins til að tryggja að viðeigandi heildardagsskammtur sé tekinn. Læknirinn sem ávísar lyfinu skal einnig ráðleggja umönnunaraðila um mikilvægi þess að fylgja leiðbeiningum um skammta og að taka skuli viðeigandi fjölda taflna í hverjum skammti með máltíð.

| Skammtur gefinn þrisvar á dag fyrir börn 3 til 13 ára |                                           |                                |                            |                            |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Líkamsþyngd sjúklings í kg                            | Ráðlagður fjöldi taflna með hverri máltíð |                                |                            | Heildarfjöldi taflna á dag |
|                                                       | Fjöldi taflna með morgunmat               | Fjöldi taflna með hádegisverði | Fjöldi taflna með kvöldmat |                            |
| 7,5 til 8,5 kg                                        | 1                                         | 1                              | 1                          | 3                          |
| 8,5 til 10,5 kg                                       | 1                                         | 1                              | 1                          | 3                          |
| 10,5 til 12 kg*                                       | 2                                         | 1                              | 1                          | 4                          |
| 12 til 14 kg*                                         | 2                                         | 1                              | 2                          | 5                          |
| 14 til 16 kg                                          | 2                                         | 2                              | 2                          | 6                          |
| 16 til 18 kg                                          | 2                                         | 2                              | 2                          | 6                          |
| 18 til 22 kg*                                         | 3                                         | 2                              | 2                          | 7                          |
| yfir 22 kg                                            | 3                                         | 3                              | 3                          | 9                          |

\* Börn af þessari líkamsþyngd fá ójafnan fjölda taflna yfir daginn.

Fylgjast skal með veirufæðilegri svörun og ónæmissvörun til að tryggja að börnin svari meðferðinni.

Sjúklingar sem ekki geta tekið inn töflur geta leyst VIRACEPT töflurnar í hálfum bolla af vatni og hrært vel með skeið. Þegar töflurnar hafa verið leystar upp eiga sjúklingarnir að blanda bláleita skýjaða lausnina vel og taka hana inn tafarlaust. Hreinsa ætti gæsið með vatni og drekka það vatn einnig til að tryggja að allur skammturinn hafi verið tekinn.

Ekki er mælt með því að taka Viracept ásamt súrunn mat eða drykk (svo sem appelsínusafa, eplasafa eða eplamauki), þar sem bragð getur verið beisker þetta er tekið saman. Taka á VIRACEPT lausnina með máltíð.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal tryggja að umönnunaraðili skilji mikilvægi þess að réttri lyfjagjöf sé fylgt og hvernig rétt sé að undirbúa og gefa börnum í hverjum þyngdarflokki Viracept töflur.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi. Ekki eru til nein sértæk gögn um HIV-sýkta sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og því er ekki hægt að gefa sértækar skammtaráðleggingar (sjá kafla 4.4). Umbrot og útskilnaður nelfinavírs fer aðallega fram í lifur. Ekki liggja fyrir næg gögn um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og því eru sértækar skammtaráðleggingar ekki mögulegar (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar ef VIRACEPT er gefið sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi er virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.

Samhliða gjöf með lyfjum með þröngt meðferðarbil og sem eru ensímhvarfefni fyrir CYP3A4 [t.d. zidovudín, astemizól, cisapríð, amíóðarón, kínidín, pímozíð, tríazólam, mídazólam til inntöku (sjá kafla 4.5 varðandi varúð við gjöf mídazólams á formi stungulyfs), ergotafleiður, lóvastatín og simvastatín, alfúzósín og sílidenafíl þegar það er notað til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings (varðandi notkun sílidenafíls og annarra PDE5 hemla hjá sjúklingum með rístruflanir, sjá kafla 4.5)].

Öflugir hvatar CYP3A (t.d. rifampicín, fenóbarbítal og karbamazepín) draga úr þéttni nelfinavírs í plasma.

Ekki má gefa lyfið samhliða rifampicíni vegna minnkunar á útsetningu fyrir nelfinavíri. Læknar eiga ekki að nota öfluga CYP 3A4 hvata í samsetningu með Viracept og skulu íhuga aðra kosti þegar sjúklingurinn tekur VIRACEPT (sjá kafla 4.5).

Náttúruylf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) má ekki nota meðan verið er að taka nelfínavír vegna hættu á lægri plasmabéttni og skertum klínískum áhrifum nelfínavírs (sjá kafla 4.5).

Viracept á ekki að gefa með ómeprazóli vegna minnkunar á útsetningu fyrir nelfínavíri og virka umbrotsefninu M8 (tert-bútyl hýdroxý nelfínavír). Þetta getur dregið úr veirufræðilegri svörun og hugsanlega valdið ónáemi gegn Viracept (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gera skal sjúklingum ljóst að VIRACEPT lækna ekki HIV-sýkingu, að þeir geti áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast alnæmi og að ekki hafi verið sýnt fram á að VIRACEPT dragi úr hættunni á alnæmissmiti við samfarir eða með sýktu blóði.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reactivation syndrome): Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða einum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Lifarsjúkdómur: Öryggi og virkni nelfínavírs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarkvilla. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru meðhöndlaðir með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á alvarlegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum frá lifur. Vinsamlegast lesið einnig viðeigandi samantekt á eiginlegum lyfs fyrir þau lyf sem við á þegar samhliða veiruhamlandi meðferð á sér stað við lifrabólgu B eða C. Aukin tíðni er á óeðlilegri lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem þegar eru með lifrarvanstarfsemi þ.m.t. langvinna virka lifrabólgu við samsetta meðferð andretróveirulyfja og því skal hafa eftirlit með þessum sjúklingum samkvæmt hefðbundnum venjum. Íhuga skal að rjúfa meðferð eða hætta meðferð alveg ef merki eru um versnun lifarsjúkdóma hjá slíkum sjúklingum. Notkun nelfínavírs hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Þar sem slíkar rannsóknir hafa ekki farið fram á að á aðgata varúðar þar sem aukning getur orðið á nelfínavír gildum og/eða lifrarentsímum.

Ekki ætti að gefa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi colchicine samhliða VIRACEPT.

Beindrep: Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamshþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langgeiginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita lækniáðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem nelfínavír er mikið próteinbundið í plasma er ólíklegt að það verði fjarlægð í marktæku magni með blóð- eða kviðskilun. Því þarf hvorki að gera sérstakar varúðar áðstafanir né aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum.

Ekki ætti að gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi colchicine samhliða VIRACEPT.

Sykursýki og blóðsykurshækkun: Hjá sjúklingum í meðferð með próteasahemlum hefur verið tilkynnt um ný sykursýkistilvik, blóðsykurshækkun eða versnun á sykursýki sem þegar er fyrir hendi. Hjá sumum þessara sjúklinga var blóðsykurshækkunin alvarleg og stundum einnig tengd ketónblóðsýringu. Margir sjúklinganna voru með alvarlega sjúkdóma og þurftu að meðhöndla nokkra þeirra með lyfjum sem tengjast myndun á sykursýki eða blóðsykurshækkun.

Sjúklingar með dreypasýki: Tilkynnt hefur verið um aukna blæðingu, meðal annars sjálfkrafa húðblæðingar og liðblæðingar, hjá sjúklingum með dreypasýki af tegund A og B í meðferð með próteasahemlum. Nokkrum sjúklingum var gefinn viðbótar blóðstorkupáttur VIII. Í yfir helmingi þeirra tilvika sem tilkynnt var um var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún tekin upp.

að nýju, ef hún hafði verið rofin. Hugsanlegt er að um orsakasamhengi sé að ræða, þótt verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Gera þarf sjúklingum með dreyrasýki ljóst að hugsanlega sé um aukna blæðingartilhneigingu að ræða.

**Fitukyrkingur:** Samsett andretróveirumeðferð hefur tengst endurdreifingu á líkamsfitu (áunninn fitukyrkingur) hjá HIV sjúklingum. Langtíma afleiðingar vegna þessa eru enn sem komið er ekki þekktar. Þekking um hvað veldur þessu er ófullnægjandi. Tilgáta hefur verið um tengsl milli iðraspikhnúta og próteasahemla og fiturýrnunar og nukleósíða bakritahemla (NRTI). Meiri hætta á fitukyrkingi hefur tengst einstökum þáttum eins og hærri aldri, og lyfjatengdum þáttum eins og lengri meðferð með andretróveirumeðferð og tengdri truflun á niðurbroti. Klínískt eftirlit á að fela í sér mat á líkamlegum merkjum um endurdreifingu á fitu. Íhuga á mælingu á lípíðum í sermi á fastandi maga og á blóðsykri. Röskun á fitu skal meðhöndla eins og klínískt á við (sjá kafla 4.8).

**PDE5 hemlar:** Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafil, tadalafil eða vardenafil er ávísað til meðhöndlunar rístruflana hjá sjúklingum sem fá VIRACEPT. Talið er að samtímis notkun VIRACEPT og þessara lyfja auki þéttni þeirra og geti valdið tengdum aukaverkunum, svo sem lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og lengdri stinningu (sjá kafla 4.5). Ekki má nota VIRACEPT samtímis sildenafili þegar það er notað til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings (sjá kafla 4.3).

**HMG-CoA redúktasahemlar (statín):** HMG-CoA redúktasahemlar geta milli ver að við próteasahemla og aukið hættu á vöðvakvillum, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Ekki má nota próteasahemla samtímis lóvastatíni eða simvastatíni. Aðrir HMG-CoA redúktasahemlar geta einnig milliver að við próteasahemla og ber að gæta varúðar við notkun þeirra.

Ekki er mælt með samtímis gjöf salmeteróls og VIRACEPT. Samsetningin getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta og æðakerfi sem tengjast salmeteróli, þ.m.t. lengingu QT-bils, hjartsláttarónotum og sinushraðtakti (sinus tachycardia).

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Nelfinavír umbrotnar aðallega með cytókróm P450 ísóensímunum CYP3A4 og CYP2C19 (sjá kafla 5.2). Nelfinavír er einnig hemill á CYP3A4. Á grundvelli *in vitro* gagna er ólíklegt að nelfinavír hamli öðrum cytókróm P450 ísóformum innan marka meðferðarþéttni.

**Samsetning með öðrum lyfjum:** Gæta skal varúðar þegar VIRACEPT er gefið samhliða lyfjum sem örva eða hamla og/eða eru ensímhvarfefni fyrir CYP3A4; við notkun slíkra samsetninga getur þurft að aðlaga skammta (sjá jafnaframt kafla 4.3 og 4.8).

**Hvarfefni fyrir CYP3A4:** Ekki má gefa lyfið samhliða eftirfarandi lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 og hafa þrýsting meðferðarbil:

Terfenadín, astemizól, cisapríð, amíóðarón, kínidín, ergotafleiður, pímozíð, mídazólám til inntöku, triazólám, alfúzósín og sildenafil til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings (sjá kafla 4.3).

Búast má við að samhliða gjöf próteasahemils og sildenafils auki verulega þéttni sildenafils og geti leitt til aukningar á aukaverkunum sem tengjast sildenafili, þar með töldum lágþrýstingi, breytingum á sjón og sístöðu reðurs.

Fyrir önnur hvarfefni CYP3A4 gæti þurft að minnka skammta eða að íhuga aðra kosti (tafla 1). Samhliða gjöf nelfinavírs og flútíkason própíónats gæti aukið plasmabéttni flútíkason própíónats. Íhuga ætti aðra kosti þar sem ekki er um að ræða umbrot CYP3A4, eins og beklómetasón. Samhliða gjöf trazódóns og nelfinavírs gæti aukið plasmabéttni trazódóns og íhuga ætti að minnka skammta trazódóns.

Samhliða gjöf nelfinavírs og simvastatíns eða lóvastatíns gæti leitt til marktækrar aukningar á plasmabéttni simvastatíns og lóvastatíns og er hún ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3). Íhuga ætti aðra kosti

sem ekki eru ensímhvarfefni CYP3A4, eins og pravastatín eða flúvastatín. Aðrir HMG-CoA redúktasahemlar geta einnig milliverkað við próteasahemla og ber að gæta varúðar við notkun þeirra. Ekki er mælt með samtímis gjöf salmeteróls og VIRACEPT. Samsetningin getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta og æðakerfi sem tengjast salmeteróli, þ.m.t. lengingu QT-bils, hjartsláttarónotum og sinushraðtaki (sinus tachycardia).

Samtímis gjöf warfaríns og VIRACEPT getur haft áhrif á þéttni warfaríns. Mælt er með því að fylgjast náið með INR-hlutfalli (international normalized ratio) meðan á meðferð með VIRACEPT stendur, einkum við upphaf meðferðar.

**Umbrotaensímhvarfar:** Öflugir hvarfar CYP3A4 (t.d. rifampicín, fenóbarbítal og karbamazepín) geta dregið úr þéttni nelfínávís í plasma og því ætti ekki að gefa lyfin samhliða (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf annarra lyfja sem örva CYP3A4. Eftir gjöf mízazólams til inntöku má búast við marktækri hækkun á plasmabéttni og því á ekki að gefa lyfið samhliða nelfínáviri. Mízazólamið formi stungulyfs á að gefa samhliða nelfínáviri á gjörgæsludeild til að tryggja náið klínískt efirlit. Íhuga skal skammtaöðlögun fyrir mízazólamið ef meira en einn skammtur af mízazólamið er gefinn (tafla 1).

**Umbrotaensímhemlar:** Búast má við að samhliða gjöf nelfínávís og hemla á CYP2C19 (t.d. flúkónazóls, flúoxetíns, paroxetíns, lansóprazóls, imipramíns, amítríptýlín og díazepams) dragi úr umbreytingu nelfínávís í aðal virka umbrotsefnið M8 (*tert-bútyl* hýdroxý nelfínávír) og að samhliða hækki nelfínávírgildi í plasma (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar frá klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu eitt eða fleiri þessara lyfja ásamt nelfínáviri gáfu til kynna að ekki er búist við klínískt marktækum áhrifum á öryggi og virkni. Þó er ekki hægt að útiloka slík áhrif.

Tafla 1 sýnir milliverkanir nelfínávís við valin efni þar sem áhrifum nelfínávís á lyfjahvörf efnanna sem gefin eru samhliða er lýst ásamt áhrifum annarra lyfja á lyfjahvörf nelfínávís.

**Tafla 1. Milliverkanir og ráðlagðir skammtar ásamt öðrum lyfjum**

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br>(skammtur nelfínávís sem notaður var í rannsókn) | Áhrif á þéttmálvið<br>Breyting í %                                    | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Núkleósíð bakritahemlar</b>                                                               |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                              |                                                                       | Ekki hafa komið fram milliverkanir af klínískri þýðingu milli nelfínávís og núkleósíð hliðstæða. Sem stendur eru engar vísbendingar um ónóga virkni zídóvúdíns í miðtaugakerfinu sem gæti tengst einhverri lækkun plasmagilda zídóvúdíns þegar það er gefið ásamt nelfínáviri. Þar sem ráðlagt er að gefa dídánósín á fastandi maga ætti að gefa VIRACEPT (ásamt fæðu) einni klukkustund eftir eða meira en 2 klukkustundum áður en dídánósín er gefið. |
| <b>Próteasahemlar</b>                                                                        |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rítónavír 500 mg í einum skammti (nelfínávír 750 mg 3svar á dag í 6 daga)                    | Rítónavír AUC ↔<br>Rítónavír Cmax ↔<br>Nelfínávír styrkur ekki mældur | Skammtaöðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rítónavír 500 mg 2svar á dag, 3 skammtar (nelfínávír 750 mg í einum skammti)                 | Rítónavír styrkur ekki mældur<br>Nelfínávír AUC ↑ 152 %               | Skammtaöðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| <b>Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br/>(skammtur nelfínávirs sem notaður var í rannsókn)</b>                                                                                     | <b>Áhrif á þéttni lyfs<br/>Breyting í %</b>                                                                                                                                   | <b>Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rítónavír 100 mg eða 200 mg 2svar á dag<br>(nelfínavír 1250 mg 2svar á dag, morgunskammtur)<br>Rítónavír 100 mg eða 200 mg 2svar á dag<br>(nelfínavír 1250 mg 2svar á dag, kvöldskammtur) | Rítónavír styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↑ 20 %<br>M8 umbrotsefni AUC ↑ 74 %<br><br>Rítónavír styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↑ 39%<br>M8 umbrotsefni AUC ↑ 86 % | Ekki var um marktækan mun að ræða milli lágra skammta af rítónavíri (annaðhvort 100 eða 200 mg 2svar á dag) á flatarmál undir kúrfu, AUC hjá nelfínavíri og M8. Klínískt gildi þessarar vitneskju hefur ekki verið ákvarðað.                                                |
| Indínavír 800 mg í einum skammti (nelfínavír 750 mg 3svar á dag í 7 daga)<br>Indínavír 800 mg á 8 klukkustunda fresti í 7 daga<br>(nelfínavír 750 mg í einum skammti)                     | Indínavír AUC ↑ 51 %<br>Indínavír C <sub>max</sub> ↔<br>Nelfínavír styrkur ekki mældur<br>Indínavír styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↑ 83 %                              | Öryggi indínávirs ásamt nelfínavíri hefur ekki verið staðfest.                                                                                                                                                                                                              |
| Saquinavír 1200 mg í einum skammti (nelfínavír 750 mg 3svar á dag í 4 daga)<br>Saquinavír 1200 mg 3svar á dag (nelfínavír 750 mg í einum skammti)                                         | Saquinavír AUC ↑ 392 %<br>Nelfínavír styrkur ekki mældur<br><br>Saquinavír styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↑ 30 %                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Amprenavír 800 mg 3svar á dag (nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                                                                                                             | Amprenavír AUC ↔<br>Amprenavír C <sub>min</sub> ↑ 189 %<br>Nelfínavír AUC ↔                                                                                                   | Skammtaaðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð hliðstæður</b>                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Efavírenz 600 mg á dag (nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                                                                                                                    | Efavírenz AUC ↔<br>Nelfínavír AUC ↓ 20 %                                                                                                                                      | Skammtaaðlögun er óþörf fyrir bæði lyfin.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Delavirdín 400 mg 3svar á dag (nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                                                                                                             | Delavirdín AUC ↓ 51 %<br>Nelfínavír AUC ↑ 107 %                                                                                                                               | Öryggi samhliða notkunar hefur ekki verið staðfest. Ekki er mælt með samtímis notkun.                                                                                                                                                                                       |
| Nevírapín                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                               | Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar nevírapín er gefið ásamt nelfínavíri.                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Lyf gegn sýkingum</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rífabútín 300 mg á dag (nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                                                                                                                    | Rífabútín AUC ↑ 207 %<br>Nelfínavír AUC ↓ 32 %                                                                                                                                | Skammtaminnkun rífabútíns í 150 mg á dag er nauðsynleg þegar nelfínavír 750 mg 3svar á dag eða 1250 mg 2svar á dag er gefið samtímis.                                                                                                                                       |
| Rífabútín 150 mg á dag (nelfínavír 750 mg 3svar á dag)                                                                                                                                    | Rífabútín AUC ↑ 83 %<br>Nelfínavír AUC ↓ 23 %                                                                                                                                 | Skammtaminnkun rífabútíns í 150 mg á dag er nauðsynleg þegar nelfínavír 750 mg 3svar á dag eða 1250 mg 2svar á dag er gefið samtímis.                                                                                                                                       |
| Rífampicín 600 mg á dag í 7 daga (nelfínavír 750 mg á 8 tíma fresti í 5-6 daga)                                                                                                           | Rífampicín styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↓ 82 %                                                                                                                       | Rífampicín má ekki nota ásamt nelfínavíri.                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ketókonazól                                                                                                                                                                               | Ketókonazól styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↑ 35 %                                                                                                                      | Þegar nelfínavír var notað ásamt öflugum CYP3A hemli, ketókonazóli, varð 35 % aukning á AUC nelfínávirs í plasma. Breytingarnar á styrk nelfínávirs eru ekki taldar klínískt marktækar og ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar ketókonazól og nelfínavír eru gefin samtímis. |

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br>(skammtur nelfínávirs sem notaður var í rannsókn)                            | Áhrif á þéttni lyfs<br>Breyting í %                                                                                                                                                                                                                 | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Getnaðarvarnir til inntöku</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 17 alfa-etínýl estradíól 35 µg á dag í 15 daga<br>(nelfínavír 750 mg á 8 tíma fresti í 7 daga)                           | Etínýl estradíól AUC ↓ 47 %<br>Nelfínavír styrkur ekki mældur                                                                                                                                                                                       | Ekki á að nota getnaðarvarnir sem innihalda etínýl estradíól ásamt nelfínavíri. Íhuga skal aðrar leiðir til getnaðarvarna.                                                                                                                                                                                                            |
| Noretíndrón 0,4 mg á dag í 15 daga<br>(nelfínavír 750 mg á 8 tíma fresti í 7 daga)                                       | Noretíndrón AUC ↓ 18 %<br>Nelfínavír styrkur ekki mældur                                                                                                                                                                                            | Ekki á að nota getnaðarvarnir sem innihalda noretíndrón ásamt nelfínavíri. Íhuga skal aðrar leiðir til getnaðarvarna.                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>HMG-CoA redúktasahemlar (statín)</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     | Þar sem aukinn styrkur HMG-CoA redúktasa hemla getur valdið vöðvakvilla þ.á.m. rakið og alýsu, er ekki ráðlagt að nota þess lyf ásamt nelfínavíri.                                                                                                                                                                                    |
| Simvastatín og lóvastatín                                                                                                | Simvastatín AUC ↑ 505 %<br>Nelfínavír AUC ↔<br>styrkur ekki mældur                                                                                                                                                                                  | Ekki er mælt með samtímis notkun simvastatíns eða lóvastatíns og nelfínávirs (sjá Frábendingar).                                                                                                                                                                                                                                      |
| Atorvastatín 10 mg á dag<br>(Nelfínavír 1250 mg 2svar á dag)                                                             | Atorvastatín AUC ↑ 74 %<br>Nelfínavír AUC styrkur ekki mældur                                                                                                                                                                                       | Atorvastatín er ekki eins háð CYP3A4 hvað varðar umbrot. Þegar það er notað ásamt nelfínavíri ætti að gefa lægsta mögulega skammt af atorvastatíni.                                                                                                                                                                                   |
| Pravastatín, flúvastatín, rosuvastatín                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                     | Umbrot pravastatíns og flúvastatíns eru ekki háð CYP3A4 og ekki er búist við milliverkunum við nelfínavír. Sé meðferð með HMG-CoA redúktasa hemli ráðlögð ásamt nelfínavíri er mælt með notkun pravastatíns eða flúvastatíns. Rosuvastatín má einnig gefa ásamt nelfínavíri en fylgjast skal með sjúklingum.                          |
| <b>Krampalosandi lyf</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fenýtóín 300 mg á dag í 7 daga<br>(nelfínavír 1250 mg 2svar á dag í 14 daga)                                             | Fenýtóín AUC ↓ 29 %<br>Frítt fenýtóín AUC ↓ 28 %                                                                                                                                                                                                    | Ekki er mælt með skammtaöðlögum fyrir nelfínavír. Nelfínavír getur leitt til minnkaðs AUC fyrir fenýtóín; þess vegna ætti að fylgjast með fenýtóín styrk sé um samtímis notkun ásamt nelfínavíri að ræða.                                                                                                                             |
| <b>Prótónpumpuhemlar</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ómeprazól 20 mg 2svar á dag í 4 daga gefið 30 mínútum fyrir nelfínavír gjöf<br>(nelfínavír 1250 mg 2svar á dag í 7 daga) | Ómeprazól styrkur ekki mældur<br>Nelfínavír AUC ↓ 36 %<br>Nelfínavír C <sub>max</sub> ↓ 37 %<br>Nelfínavír C <sub>min</sub> ↓ 39 %<br>M8 umbrotsefni AUC ↓ 92 %<br>M8 umbrotsefni C <sub>max</sub> ↓ 89 %<br>M8 umbrotsefni C <sub>min</sub> ↓ 75 % | Ómeprazól ætti ekki að nota ásamt nelfínavíri. Frásög nelfínávirs getur minnkað ef sýrustig (pH) í maga eykst óháð orsökum. Samtímis gjöf nelfínávirs og ómeprazóls getur leitt til minni veirusvörunar og þess vegna er ekki ráðlagt að nota lyfin saman. Gæta skal varúðar þegar nelfínavír er notað ásamt öðrum prótónpumpuhemlum. |

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni<br>(skammtur nelfínávirs sem notaður var í rannsókn) | Áhrif á þéttni lyfs<br>Breyting í %                                                                               | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Róandi lyf/kvíðastillandi lyf</b>                                                          |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Mídazólám                                                                                     | Engin milliverkanarannsókn hefur verið gerð á notkun nelfínávirs ásamt benzódíazepínunum.                         | Mídazólám er að stórum hluta umbrotið af CYP3A4. Samtímis notkun mídazóláms ásamt nelfínáviri getur valdið talsverðri aukningu á styrk þessa benzódíazepíns. Byggt á gögnum annarra CYP3A4 hemla má búast við því að þéttni mídazóláms í plasma sé marktækt hærri þegar mídazólám er gefið til innöktunar. Þess vegna á ekki að gefa nelfínávír ásamt mídazólám til innöktunar. Sé nelfínávír gefið ásamt mídazólám stungulyfi á að gefa lyfið á gjörgæsludeild eða við svipaðar aðstæður þar sem náð klínískt eftirlit er tryggð og viðeigandi búnaður er til staðar ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving á sér stað. Íhuga skal skammtaaðlögun fyrir mídazólám sérstaklega ef meira en einn skammtur af mídazólám er gefinn. |
| <b>H1 viðtakablokkar, 5HT örvar</b>                                                           |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Terfenadín, astemizól, císapríð                                                               | Nelfínávír eykur plasmabættu terfenadíns. Búast má við svipuðum milliverkunum við notkun astemizóls og císapríðs. | Nelfínávír má ekki gefa samtímis terfenadíni, astemizóli eða císapríði vegna hættu á alvarlegum og/eða lífshættulegum hjartsláttartruflunum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Endópelín viðtakablokkar</b>                                                               |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Bósentan                                                                                      | Ekkert rannsóknir. Samtímis notkun bósentans og nelfínávirs getur aukið plasmabættu bósentans.                    | Fylgjast á með því hvernig sjúklingar þola bósentan þegar það er gefið samtímis nelfínáviri.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Verkjalýf</b>                                                                              |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Metadón 80 mg ± 21 mg á dag >1 mánuð<br>(nelfínávír 1250 mg 2svar á dag í 8 daga)             | Metadón AUC ↓ 47 %                                                                                                | Enginn einstaklinganna í rannsókninni upplifði fráhvarfseinkenni. Vegna breytinga á lyfjahvörfum má þó búast við að einhverjir sjúklingar sem fá þessa samsetningu geti fengið fráhvarfseinkenni og þurfi aðlögun með hækkun metadón skammts. AUC fyrir metadón getur minnkað þegar það er gefið ásamt nelfínáviri. Þess vegna gæti þurft að auka skammt metadóns sé það notað ásamt nelfínáviri.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Innöndunar-/nefsteri</b>                                                                   |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Flútíkasón                                                                                    | ↑ Flútíkasón                                                                                                      | Samhliða notkun flútíkasón própíónats og VIRACEPT getur aukið plasmabættu flútíkasón própíónats. Notið með varúð. Íhugið aðra valkosti en flútíkasón própíónat, sem ekki er umbrotið af CYP3A4, eins og beklómetasón, einkum til langtímanotkunar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Lyf flokkuð eftir lyfjafræðilegri virkni (skammtur nelfínávirs sem notaður var í rannsókn) | Áhrif á þéttni lyfs Breyting í %                                                                                                                                                                                                   | Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Punglyndislyf</i></b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Trazódón                                                                                   | ↑ Trazódón                                                                                                                                                                                                                         | Samhliða notkun trazódóns og VIRACEPT getur aukið plasmabéttni trazódóns. Nota á samsetninguna með varúð og íhuga á minni skammt af trazódóni.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><i>PDE-5 hemlar til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýstings</i></b>                       |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Tadalafil                                                                                  | Ekki rannsakað. Samtímis notkun tadalafils og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni tadalafils.                                                                                                                                     | Ekki er mælt með samtímis gjöf VIRACEPT og tadalafils þegar það er notað til meðhöndlunar lungnaslagæðaháþrýsting.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sildenafil                                                                                 | Ekki rannsakað. Samtímis notkun sildenafil og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni sildenafil.                                                                                                                                     | Ekki má gefa sildenafil samhliða VIRACEPT (sjá Frábeildingar).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><i>PDE-5 hemlar til meðhöndlunar risvandamála</i></b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Tadalafil                                                                                  | Ekki rannsakað. Samtímis notkun tadalafils og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni tadalafils.                                                                                                                                     | Aukinnar árvekni er þörf vegna aukaverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir tadalafili.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sildenafil                                                                                 | Ekki rannsakað. Samtímis notkun sildenafil og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni sildenafil.                                                                                                                                     | Upphæfsskammtur af sildenafili á ekki að vera stærri en 25 mg á 48 klukkustundum. Aukinnar árvekni er þörf vegna aukaverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir sildenafili.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vardenafil                                                                                 | Ekki rannsakað. Samtímis notkun vardenafils og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni vardenafils.                                                                                                                                   | Aukinnar árvekni er þörf vegna aukaverkana sem tengjast aukinni útsetningu fyrir vardenafil.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b><i>Lyf við þvagsýrugigt</i></b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Colchicine                                                                                 | Ekki rannsakað. Samtímis notkun colchicine og nelfínávirs getur aukið plasmabéttni colchicine.                                                                                                                                     | Ráðlagt er að minnka skammta af colchicine eða gera hlé á meðferð með colchicine hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi ef nauðsynlegt er að meðhöndla með nelfínavíri. Ekki á að gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicine samtímis nelfínavíri (sjá kafla 4.4).                                                                                                                  |
| <b><i>Náttúrulyf</i></b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Jóhannesarjurt                                                                             | Plasma gildi nelfínávirs geta minnkað við samtímis notkun náttúrulyfsins Jóhannesarjurtar ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Þetta á sér stað vegna örvarar umbrotsensíma og/eða flutningspróteina fyrir tilstilli Jóhannesarjurtar. | Ekki má nota náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt ásamt nelfínavíri. Sé sjúklingur að taka Jóhannesarjurt skal stöðva inntöku jurtarinnar, kanna veirufjölda og nelfínavír styrk sé það mögulegt. Nelfínavír styrkur getur aukist þegar inntaka Jóhannesarjurtar er stöðvuð og hugsanlega þarf að aðlagja nelfínavír skammtinn. Innleiðsluáhrif Jóhannesarjurtar geta varað í a.m.k. 2 vikur eftir stöðvun meðferðar. |

↑ Merkir aukning, ↓ merkir minnkun, ↔ merkir lágmarks breyting (< 10 %).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Ekki hafa sést meðferðartengdar aukaverkanir á æxlun í dýrarannsóknum á eiturvirkni í rottum í skömmtum þar sem líkaminn fær jafnmikið af lyfinu í sig og sem nemur klínískum skammti. Klínísk

reynsla hjá þunguðum konum er takmörkuð. VIRACEPT skal einungis gefa á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

HIV-sýktum konum er ráðlagt að hafa börn sín alls ekki á brjósti til þess að forðast megi HIV-smit. Rannsóknir á mjólkandi rottum sýndu að nelfínávír útskilst í móðurmjólk. Engin gögn um útskilnað nelfínávírs í brjóstamjólk manna liggja fyrir. Mæðrum skal ráðlagt að hætta brjóstagjöf ef þær taka VIRACEPT.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

VIRACEPT hefur engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

Öryggi VIRACEPT 250 mg töflunnar var rannsakað í klínískum samanburðarrannsóknum með yfir 1300 sjúklingum. Flestir sjúklinganna í þessum rannsóknum fengu annaðhvort 750 mg þrisvar á dag, ýmist eitt sér eða samhliða núkleósíð hliðstæðum, eða 1250 mg tvisvar á dag með núkleósíð hliðstæðum. Eftirfarandi aukaverkanir með að minnsta kosti möguleg tengsl við nelfínávír voru oftast tilkynntar: Niðurgangur, ógleði og útbrot. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum á nelfínávíri

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru teknar saman í töflu 2. Listinn inniheldur einnig greinilega óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem hafa komið fram við notkun nelfínávírs (á 48 vikum).

**Tafla 2: Tíðni aukaverkana og greinilega óeðlilegra rannsóknaniðurstæðna úr II. stigs og III. stigs rannsóknum. (Mjög algengar ( $\geq 10\%$ ); algengar ( $\geq 1\%$  og  $< 10\%$ ))**

| <i>Líffæri</i><br><b>Tíðni verkunar</b>           | Aukaverkun                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. & 4. stigs                                     | Öll stig                                                                                                                                      |
| <i>Meltingarfæri</i><br>Mjög algengar<br>Algengar | Niðurgangur<br>Ógleði, uppþemba                                                                                                               |
| <i>Húð og undirhúð</i><br>Algengar                | Útbrot                                                                                                                                        |
| <i>Rannsóknaniðurstöður</i><br>Algengar           | Aukinn alanín aminótransferasi, aukinn aspartat aminótransferasi, daufkyrningafæð, aukning á kreatín fosfókínasa í blóði, fækkun daufkyrninga |

#### Börn og nýburar:

Um 400 sjúklingar í heild fengu nelfínávír í rannsóknum hjá börnum (Rannsóknir 524, 556, PACTG 77, 725 og PENTA-7) í allt að 96 vikur. Aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá börnum voru svipaðar og hjá fullorðnum. Niðurgangur var algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um hjá börnum. Daufkyrningafæð/hvítkornafæð voru þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast komu fram. Á meðan á rannsóknum stóð hættu innan við 13% sjúklinganna á meðferð vegna aukaverkana.

#### Reynsla eftir markaðssetningu nelfínávír

Alvarlegar og ekki alvarlegar aukaverkanir úr aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu (þar sem nelfínávír var tekinn sem eini próteasahemilinn eða í samsetningu með annarri andretróveirumeðferð) sem ekki hafa verið áður nefndar í kafla 4.8, þar sem ekki er hægt að útiloka tengsl við nelfínávír, eru taldar upp hér að aftan. Þar sem þessar upplýsingar koma úr aukaverkanatilkynningakerfinu, er tíðni aukaverkana ekki staðfest.

#### Ónæmiskerfi:

*Sjaldgæfar* ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ): Ofnæmi að meðtöldum berkjukrampa, sóttthita, kláða, andlitsbjúg og útbrotum með dröfnuörðum eða húðbólguþlöðrum.

#### Efnaskipti og næring:

*Sjaldgæfar – mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ): Samsett andretróveirulyfjameðferð hefur verið tengd endurdreifingu líkamsfitu (áunnum fitukyrkingi) hjá HIV sjúklingum, þar með töldu tapi á fitu undir húð á útlimum og í andliti, aukinni fitu í kviðarholi og á innyflum, brjóstastækkun og fitusöfnun á hálsi og herðum (nautssvíri).

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Ný tilfelli af sykursýki eða versnandi sykursýki.

#### Meltingarfæri:

*Sjaldgæfar* ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ): Uppköst; brisbólga/aukning á amýlasa í blóði.

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Þaninn kviður.

#### Lifur og gall:

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Lifrabólga, hækkun lifrarendíma og gula þegar nelfínávír er notað ásamt öðrum andretróveirulyfjum.

#### Stoðkerfi og stoðvefur:

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Tilkynt hefur verið um aukningu á kreatín fosfókínasa í blóði, vöðvaprautir, vöðvaprotu og rákvöðvalýsu við notkun með próteinskemlum, einkum í samsetningu með nukleósíð hliðstæðum.

#### Æðar:

*Mjög sjaldgæfar* ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): Aukin sjálfvakinn blæðing hjá sjúklingum með dreyrasýki.

#### Húð og undirhúð:

*Örsjaldan koma fyrir* ( $\leq 0,01\%$ ), þar með talin eins ök tilvik: Regnbogaroðasótt.

#### Börn:

Viðbótar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðsetningu eru taldar upp hér að aftan. Þar sem þessar upplýsingar koma úr aukaverkanatilkynningakerfinu, er tíðni aukaverkanna ekki þekkt. Hækkun á þríglyseríðum í blóði, blóðleysi, aukning á mjólkursýru í blóði og lungnabólga.

Tilkynnt hefur verið um tilfelli beindreps, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir langtíma notkun samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)). Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Samsett andretróveirulyfjameðferð hefur tengst óeðlilegum umbrotum svo sem hækkun á þríglyseríðum í blóði, kólesterólhækkun, insúlínviðnámi, blóðsykurshækkun og laktathækkun í blóði. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest getur við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar komið fram bólgusvörðun vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða veifa tækifærissýkinga. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

### **4.9 Ofskömmun**

Reynsla af bráðri ofskömmun VIRACEPT í mönnum er takmörkuð. Ekki er um sérstakt mótefni að ræða við ofskömmun á nelfínávíri. Ef ástæða er til á að fjarlægja það nelfínávír sem ekki hefur frásogast með uppköstum eða magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til þess að fjarlægja það nelfínávír sem ekki hefur frásogast. Þar sem nelfínávír er mjög próteinbundið er ólíklegt að það náist úr blóði í umtalsverðum mæli við himnuskilun.

Ofskömmun nelfínnavírs væri fræðilega séð hægt að tengja við lengingu á QT-bili hjartalínurits (sjá kafla 5.3). Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með sjúklingum sem fengið hafa ofskömmun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf með beina verkun á veirur, ATC flokkur: J 05 A E 04.

**Verkunarháttur:** HIV próteasi er ensím sem er nauðsynlegt fyrir próteasaklofnun forefnis veirufjölpróteina í einstök prótein sem er að finna í smitandi HIV. Klofnun þessara veirufjölpróteina er nauðsynlegt þroskaferli veirunnar svo hún sé smitandi. Nelfínavír binst afturkræft við virkan bluta HIV-próteasa og kemur í veg fyrir klofnun fjölpróteina, en það leiðir til myndunar óþroskaðra veiruagna sem ekki smita.

**Andveiruvirkni in vitro:** Sýnt hefur verið fram á andveiruvirkni nelfínavírs *in vitro* þá við bráðar og langvinnar HIV-sýkingar í frumulínum stofnfruma, eitilfrumum í blóði og í einkjörlungum/átfrumum. Í ljós kom að nelfínavír var virkt gegn mörgum rannsóknastofustofnum og klínískum hreinræktuðum HIV-1 og HIV-2 stofnum ROD. EC<sub>95</sub> (95 % virk þéttni) nelfínavírs var frá 7 upp í 11 nM (meðalgildi 58 nM). Nelfínavír sýndi allt frá samlegðaráhrifum upp í samverkandi áhrif gegna HIV í samsetningum með bakritahemlunum zídóvúdíni (ZDV), lamívúdíni (3TC), dídánósíni (ddI), zalcítabíni (ddC) og stavúdíni (d4T) án aukinna frumueituráhrifa.

**Ónæmi:** Veiran getur orðið ónæm fyrir nelfínavíri ef stökkbreytingar á veirupróteasa eiga sér stað við amínósýrur 30, 88 og 90.

**In vitro:** Einangraðir HIV stofnar með minnkað næmi fyrir nelfínavíri hafa verið valdir *in vitro*. Fylgst var með einöngruðum HIV stofnum úr völdum sjúklingum á meðferð með nelfínavíri einu sér eða með bakritahemlunum hvað varðar breytingar á svipgerð (n=19) og arfgerð (n=195, þar af 157 sem voru metanlegir) í klínískri rannsókn yfir tímabilið 2 til 82 vikur. Ein eða fleiri veiru próteasa stökkbreytingar við amínósýru 30, 35, 36, 46, 71, 77 og 88 voru greindar hjá > 10 % sjúklinga með metanlega einangraða stofna. Af 19 sjúklingum þar sem bæði svipgerðar og arfgerðar greiningar voru gerðar á klínískt einöngruðum stofnum sýndu stofnarnir hjá 9 sjúklingum minnkað næmi (5-til 93-falt) fyrir nelfínavíri *in vitro*. Einangraðir stofnar úr öllum 9 sjúklingunum bjuggu yfir einni eða fleiri stökkbreytingum á veiru próteasa eða efnafræðinu. Fram kom að algengasta stökkbreytingin var við amínósýru 30.

**Krossónæmi in vitro:** Einangraðir HIV stofnar sem fengnar voru úr 5 sjúklingum á nelfínavír meðferð sýndu 5- til 93-falt minnkað nelfínavír næmi *in vitro* þegar bornar saman við samsvarandi einangraða grunnlínu stofn, en sýndu ekki samsvarandi minnkun í næmni fyrir indínavíri, rítónavíri, saquinavíri eða aprenavíri *in vitro*. Þvert á móti, eftir rítónavír meðferð sýndu 6 af 7 klínískum einöngruðum stofnum með minnkað næmi fyrir rítónavíri (8- til 113-falt) *in vitro* þegar borið saman við samsvarandi einangraða grunnlínu stofna einnig minnkað næmi fyrir nelfínavíri (5- til 40-falt) *in vitro*. Einangraðir HIV stofn fenginn úr sjúklingi á saquinavír meðferð sýndi minnkað næmi fyrir saquinavíri (7-falt) en sýndi ekki samsvarandi minnkun í næmi fyrir nelfínavíri. Krossónæmi milli nelfínavírs og bakritahemla er ólíklegt þar sem um er að ræða mismunandi markensím. Klínískir einangraðir stofnar (n=5) með minnkað næmi fyrir zídóvúdíni, lamívúdíni eða nevírapíni halda fullu næmi fyrir nelfínavíri *in vitro*.

**In vivo:** Heildartíðni D30N stökkbreytingar í veiru próteasa hjá metanlegum einöngruðum stofnum (n=157) hjá sjúklingum sem fengu nelfínavír eitt sér eða nelfínavír í samsetningu með zídóvúdíni og lamívúdíni eða stavúdíni var 54,8 %. Heildartíðni annarra stökkbreytinga í tengslum við frumónæmi próteasahemla var 9,6 % fyrir L90M skiptinguna, hins vegar komu ekki fram skiptingar við 48, 82 og 84.

Upplýsingar um klínísk lyfhrif: Sýnt hefur verið fram á að meðferð með nelfínáviri einu sér eða ásamt öðrum andrettróveirulyfjum dregur úr veirumagni og eykur CD4-frumufjölda hjá sjúklingum með HIV-1 í sermi. Lækkun á HIV RNA sem sást eftir meðferð með nelfínáviri einu sér var ekki eins mikil og stóð ekki eins lengi. Verkun nelfínavírs (eitt sér eða samsett með öðrum andrettróveirulyfjum) á virkni líffræðilegra merkigena sjúkdómsins, CD4-frumufjölda og veiru RNA var metin í nokkrum rannsóknum á HIV-1 sýktum einstaklingum.

Virkni lyfjagjafar tvisvar á dag hefur verið metin samanborið við lyfjagjöf þrisvar á dag fyrir VIRACEPT 250 mg töflur, einkum hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið próteasahemla áður. Slembiröðuð, opin merkt rannsókn bar saman HIV RNA bælingu nelfínavírs 1250 mg tvisvar á dag og nelfínavírs 750 mg þrisvar á dag hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið próteasahemla en fengu einnig stavúdín (30-40 mg tvisvar á dag) og lamívúdín (150 mg tvisvar á dag).

| Hlutfall sjúklinga með HIV RNA undir LOQ (næmis- og ofurnæmismagngreiningar) á 48. viku |              |                            |                            |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Magngreiningar                                                                          | Greining     | Viracept tvisvar á dag (%) | Viracept þrisvar á dag (%) | 95 % CI   |
| Næmir                                                                                   | Athuguð gögn | 135/164 (82 %)             | 146/169 (86 %)             | (-2, +4)  |
|                                                                                         | LOCF         | 145/200 (73 %)             | 161/206 (78 %)             | (-4, +3)  |
|                                                                                         | ITT (NC = F) | 135/200 (68 %)             | 146/206 (71 %)             | (-12, +6) |
| Ofurnæmir                                                                               | Athuguð gögn | 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 = Síðustu athugun haldið áfram

ITT = Áform um meðferð

NC = F: Luku ekki rannsókn = misheppnuð

Með lyfjagjöf tvisvar á dag fengust tölfræðilega marktækt minni hámarksgildi nelfínavírs í plasma samanborið við lyfjagjöf þrisvar á dag. Vart varð við lífss háttar mun sem ekki var tölfræðilega marktækur varðandi aðrar viðmiðanir lyfjahvarfastuðla þar sem ekkert benti til þess að önnur lyfjagjöfin væri hinna fremri. Þótt rannsókn 542 sýndi engan tölfræðilega marktækan mun á lyfjagjöfunum tveimur hvað varðar virkni hjá sjúklingahópi sem að stórum hluta hafði ekki notað andrettróveirulyf, er ekki vitað hvaða gildi þessar niðurstöður hafa fyrir sjúklinga sem hafa notað andrettróveirulyf.

Í rannsókn á 297 sjúklingum með jákvætt HIV-1 í sermi sem fengu zídóvúdín og lamívúdín ásamt nelfínáviri (í tveim mismunandi skömmtum) eða eingöngu zídóvúdín og lamívúdín var meðal grunnlína meðalfrumufjölda CD4 288 frumur/mm<sup>3</sup> og meðal grunnlína HIV RNA í plasma 5,21 log<sup>10</sup> eintök/ml (160,324 eintök/ml). Meðalfall HIV RNA í plasma með því að nota PCR magngreiningu (< 400 eintök/ml) eftir 24 vikur var 2,33 log<sup>10</sup> hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag samanborið við 1,34 log<sup>10</sup> hjá sjúklingum sem fengu eingöngu zídóvúdín og lamívúdín. Að 24 vikum liðnum var prósentu sjúklinga með HIV RNA gildi í plasma undir greiningarmörkum magngreiningar (< 400 eintökum/ml) 81 % og 8 %, annars vegar í hópnum sem fékk 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag ásamt zídóvúdíni og lamívúdíni og hins vegar í hópnum sem fékk zídóvúdín og lamívúdín (eingöngu). Meðalfrumufjöldi CD4 eftir 24 vikur hækkaði um 150 og 95 frumur/mm<sup>3</sup> hjá hópnum sem fékk 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag ásamt zídóvúdíni og lamívúdíni samanborið við hópinn sem fékk bara zídóvúdín og lamívúdín. Að 48 vikum liðnum voru u.þ.b. 75 % sjúklinganna sem fengu 750 mg af nelfínáviri þrisvar á dag ásamt zídóvúdíni og lamívúdíni ennþá undir greiningarmörkum magngreiningarinnar (< 400 eintök/ml); hjá þessum hópi var meðal hækkan á CD4 frumufjölda 198 frumur/mm<sup>3</sup> eftir 48 vikur.

Enginn mikilvægur mismunur sást á öryggi eða hvernig skömmtun lyfsins þoldist milli tvisvar og þrisvar á dag hópanna, sama hlutfall sjúklinga í hvorum hóp um sig fann fyrir aukaverkunum í einhverjum mæli, hver svo sem tengslin við tilraunalyfið voru.

Plasmaþéttni vissra HIV-1 próteasahemla sem eru aðalega umbrotnir fyrir tilstilli CYP3A4 getur aukist ef lágskammta rítónavír sem er hemill á þetta umbrot er gefið samtímis. Meðferðarviðmiðanir fyrir nokkra próteasahemla sem verða fyrir þessari milliverkun krefjast samtímis gjafar lágskammta rítónavírs ('örvun') til þess að auka plasmaþéttni og hámarka veiruhamlandi virkni. Plasmaþéttni

nelfinavírs, sem er umbrotið aðallega af CYP2C19 og einungis að hluta af CYP3A4 eykst ekki mikið þegar rítónavír er gefið samtímis, og því þarf ekki að gefa lágskammta rítónavír með nelfinavíri. Tvær rannsóknir hafa borið saman öryggi og virkni nelfinavírs (án örvarar) við rítónavír- örvaða próteasahemla, hvert gefið með öðrum andretróveirulyfjum.

Rannsókn M98-863 er slembiröðuð, tvíblind rannsókn með 653 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum þar sem borið er saman lópínavír/rítónavír (400/100 mg tvisvar á dag n=326) og nelfinavír (750 mg þrisvar á dag n=327), hvort um sig í samsetningu með lamívúdíni (150 mg tvisvar á dag) og stavúdíni (40 mg tvisvar á dag). Miðgildi HIV-1 RNA í upphafi var  $4,98 \log^{10}$  eintök/ml í nelfinavír meðferðarhópnum og  $5,01 \log^{10}$  eintök/ml lópínavír/rítónavír meðferðarhópnum. Miðgildi CD4+ frumufjölda á grunnlínu var 232 frumur/mm<sup>3</sup> í báðum hópnum. Að 48 vikum liðnum höfðu 63 % sjúklinga á nelfinavíri og 75 % sjúklinga á lópínavír/rítónavíri HIV-1 RNA < 400 eintök/ml, en 52 % nelfinavír og 67 % lópínavír/rítónavír sjúklinga höfðu HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (áform um meðferð, sleppt = misheppnuð). Meðal aukning frá grunnlínu á CD4+ frumufjölda eftir 48 vikur var 195 frumur/mm<sup>3</sup> í nelfinavír hópnum og 207 frumur/mm<sup>3</sup> í lópínavír/rítónavír hópnum. Í 48 vikna meðferð var tölfræðilega marktækt hærra hlutfall sjúklinga í lópínavír/rítónavír hópnum með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml en í nelfinavír hópnum.

Rannsókn APV3002 er slembiröðuð, opin rannsókn með 649 sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm sem ekki höfðu fengið meðferð með andretróveirulyfjum áður þar sem borið er saman fosamprenavír/rítónavír (1400/200 mg einu sinni á dag n=322) og nelfinavír (1250 mg tvisvar á dag n=327), hvort um sig í samsetningu með lamívúdíni (150 mg tvisvar á dag) og abakavíri (300 mg tvisvar á dag). Miðgildi HIV-1 RNA í upphafi var  $4,8 \log^{10}$  eintök/ml í báðum meðferðarhópnum. Miðgildi CD4+ frumufjölda á grunnlínu var 177 og  $166 \times 10^6$  frumur/l í nelfinavír og fosamprenavír/rítónavír hópnum, hvorum fyrir sig. Eftir 48 vikur var sýnt fram á jafngildi meðferða þar sem 68 % sjúklinga í nelfinavír hópnum og 69 % sjúklinga í fosamprenavír/rítónavír hópnum höfðu HIV-1 RNA í plasma < 400 eintök/ml en 53 % nelfinavír og 55 % fosamprenavír/rítónavír sjúklinga höfðu HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (áform um meðferð, bakslag/meðferð hætt = misheppnuð). Miðgildi aukningar frá grunnlínu á CD4+ frumufjölda eftir 48 vikur var 207 frumur/mm<sup>3</sup> fyrir nelfinavír hópinn og 203 frumur/mm<sup>3</sup> fyrir fosamprenavír/rítónavír hópinn. Meðferðarbrestur var meiri hjá nelfinavír hópnum (17 %) heldur en hjá fosamprenavír/rítónavír hópnum (7 %). Tíðni ónæmis fyrir nukleósíða bakritahemlum vegna meðferðar var marktækt minni hjá fosamprenavír/rítónavír hópnum samanborið við nelfinavír hópinn (13 % á móti 57 %; p<0,001).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf nelfinavírs hafa verið metin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og HIV-sýktum sjúklingum. Ekki varð vart við neðan verulegan mun á heilbrigðum sjálfboðaliðum og HIV-sýktum sjúklingum.

**Frásög:** Eftir einn eða marga skammta til inntöku á 500 til 750 mg (tvær til þrjár 250 mg töflur) með mat, náðist hámarksplasmabéttni nelfinavírs yfirleitt eftir 2 til 4 klukkustundir.

Eftir samfellda meðferð með 750 mg á 8 klst. fresti í 28 daga (við jafnvægi), var hámarksplasmabéttni ( $C_{max}$ ) að meðaltali 3-4 mikróg/ml og plasmabéttni fyrir næsta skammt (í lágmarki) var 1-3 mikróg/ml. Hækkun á plasmabéttni nelfinavírs eftir staka skammta var hlutfallslega meiri en skammtaaukning. Þetta sást þó ekki eftir marga skammta.

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá HIV jákvæðum sjúklingum voru bornir saman margir skammtar af 1250 mg tvisvar á dag og margir skammtar af 750 mg þrisvar á dag í 28 daga. Sjúklingar sem fengu VIRACEPT tvisvar á dag (n=10) náðu nelfinavír  $C_{max}$  sem nam  $4,0 \pm 0,8$  mikróg/ml og lágmarksbéttni að morgni og kveldi sem nam  $2,2 \pm 1,3$  mikróg/ml og  $0,7 \pm 0,4$  mikróg/ml, hvort um sig. Sjúklingar sem fengu VIRACEPT þrisvar á dag (n=11) náðu hámarksplasmabéttni af nelfinavíri ( $C_{max}$ ) sem nam  $3,0 \pm 1,6$  mikróg/ml og lágmarksbéttni að morgni og kvöldi sem nam  $1,4 \pm 0,6$  mikróg/ml og  $1,0 \pm 0,5$  mikróg/ml, hvort um sig. Munurinn á milli lágmarksbéttni að morgni og um miðjan dag eða að kvöldi, bæði fyrir skömmtun tvisvar og þrisvar á dag, sást einnig hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu skammtana nákvæmlega á 8 eða 12 klst. fresti.

Lyfjahvörf nelfínávirs eru svipuð, hvort sem gefið er tvisvar eða þrisvar á dag. Hjá sjúklingum var  $AUC_{0-24}$  með 1250 mg tvisvar á dag  $52,8 \pm 15,7$  míkrog·klst/ml ( $n=10$ ) og með 750 mg þrisvar á dag  $43,6 \pm 17,8$  míkrog·klst/ml ( $n=11$ ). Lágmarks útsetning lyfsins er a.m.k. 20 sinnum meiri en meðal  $IC_{95}$  út allt skammtabilið, fyrir báðar áætlanir. Klínískt vægi tengdra *in vitro* mælinga á því hversu öflugt lyfið er og á klínískum niðurstöðum hefur ekki verið ákvarðað. Vart varð við meiri aukningu á plasmabéttni nelfínávirs en sem svaraði hlutfallslegri skammtastækkun eftir staka skammta; þessa varð þó ekki vart eftir marga skammta.

Heildaraðgengi VIRACEPT hefur ekki verið ákvarðað.

#### Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Fæða eykur útsetningu fyrir nelfínáviri og dregur úr breytilegum lyfjahvörfum nelfínávirs samanborið við töku á fastandi maga. Í einni rannsókn fengu heilbrigðir sjálfboðaliðar einn 1250 mg skammt af VIRACEPT (5x 250 mg töflur) á fastandi maga eða með mat (þrjár máltíðir með mismunandi hitaeininga- og fituinnihaldi). Í annarri rannsókn fengu heilbrigðir sjálfboðaliðar staka 1250 mg skammt af VIRACEPT (5 x 250 mg töflur) á fastandi maga eða með mat (tvær máltíðir sem innihéldu mismikla fitu). Niðurstöðurnar úr rannsóknunum tveimur eru teknar saman hér segir:

#### **Aukning á $AUC$ , $C_{max}$ og $T_{max}$ fyrir nelfínavír með mat miðað við föstu eftir 1250 mg af VIRACEPT (5 x 250 mg töflur)**

| Fjöldi kkal | % Fita | Fjöldi þátttakenda | Margfeldis-<br>aukning á $AUC$ | Margfeldis-<br>aukning á $C_{max}$ | Aukning á $T_{max}$ (klst.) |
|-------------|--------|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 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                            | 3,5                                | 2,00                        |

#### **Aukning á $AUC$ , $C_{max}$ og $T_{max}$ fyrir nelfínavír með fituskertum (20%) á móti fituríkum (50%) mat samanborið við föstu eftir 1250 mg af VIRACEPT (5 x 250 mg töflur)**

| Fjöldi kkal | % Fita | Fjöldi þátttakenda | Margfeldis-<br>aukning á $AUC$ | Margfeldis-<br>aukning á $C_{max}$ | Aukning á $T_{max}$ (klst.) |
|-------------|--------|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 500         | 20     | n=22               | 2,2                            | 2,5                                | 1,8                         |
| 500         | 50     | n=22               | 5,1                            | 3,8                                | 2,1                         |

Útsetning fyrir nelfínáviri eykst með aukningu á hitaeininga- eða fituinnihaldi máltíða sem neytt er með VIRACEPT.

**Dreifing:** Nelfínavír sýnir mjög próteinbundið ( $\geq 98\%$ ). Áætlað dreifingarrúmmál í bæði dýrum og mönnum er 2-7 l/kg sem fór fram yfir heildarvatnsmagn líkamans og bendir til umtalsverðar dreifingar nelfínávirs í vefi.

**Umbrot:** *In vitro* rannsóknir sýndu fram á að mörg cytókróm P-450 ísóform, þar meðtalinn CYP3A, CYP2C19/C9 og CYP2D6 sjá um umbrot nelfínávirs. Í plasma var eitt aðal og mörg önnur minniháttar oxuð umbrotsefni. Helsta oxaða umbrotsefnið, M8 (*tert-bútyl* hýdroxý nelfínavír), hefur sömu andveiruvirkni *in vitro* og móðurefnið og margbreytilega cytókrómið CYP2C19 er hvati á myndun þess. CYP3A4 virðist vera hvati á frekara niðurbrot á M8. Hjá einstaklingum með eðlilega virkni CYP2C19 er plasmabéttni þessa umbrotsefnis um 25 % af heildarplasmabéttni tengdri nelfínáviri. Gert er ráð fyrir að hjá þeim einstaklingum þar sem umbrot CYP2C19 er lítið eða hjá sjúklingum sem fá samhliða sterka CYP2C19 hemla (sjá kafla 4.5) séu plasmagildi nelfínávirs hækkuð, en gildi *tert-bútyl* hýdroxý nelfínávirs hverfandi eða ekki mælanleg.

**Útskilnaður:** Úthreinsun eftir einn skammt til inntöku (24-33 l/klst.) og eftir marga skammta (26-61 l/klst.) bendir til þess að nelfínavír sýni miðlungi mikið til hátt lifraraðgengi. Loka helmingunartími í plasma var yfirleitt 3,5 til 5 klukkustundir. Meirihluti (87 %) af 750 mg  $^{14}C$ -nelfínavírskammti til inntöku kom fram í saur; heildargeislavirkni í saur innihélt nelfínavír (22 %)

og mörg önnur oxuð umbrotsefni (78 %). Einungis 1-2% af skammtinum fannst í þvagi og þá aðallega sem óbreytt nelfínávír.

#### Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum:

##### Börn:

Hjá 2-13 ára börnum er úthreinsun á nelfínávíri eftir inntöku um 2 til 3 sinnum meiri en hjá fullorðnum, með miklum frávikum frá einum einstaklingi til annars. Með því að gefa VIRACEPT duft til inntöku eða töflur í u.þ.b. 25-30 mg/kg skammti þrisvar á dag með mat næst plasmabéttni við jafnvægi sem er svipuð og sú sem næst hjá fullorðnum sjúklingum sem fá 750 mg þrisvar á dag.

Lyfjahvörf nelfínavírs hafa verið rannsökuð í 5 rannsóknum á börnum frá fæðingu til 13 ára aldurs. Sjúklingarnir fengu annaðhvort VIRACEPT þrisvar eða tvisvar á dag með mat eða máltíðum. Eftirfarandi er yfirlit yfir skammtaáætlanir og tengd AUC<sub>24</sub> gildi.

#### **Yfirlit yfir AUC<sub>24</sub> gildi nelfínavírs í jafnvægi í rannsóknum á börnum**

| Rannsóknar-<br>áætlun nr. | Skammtaáætlun <sup>1</sup>        | N <sup>2</sup> | Aldur      | Matur tekinn<br>með Viracept                                                                                                          | AUC <sub>24</sub><br>(mg.klst./l)<br>Meðaltal ±<br>staðalfrávik |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| AG1343-524                | 20 (19-28) mg/kg<br>þrisvar á dag | 14             | 2-13 ára   | Duft með mjólk,<br>barnapurrmjólkurdufti,<br>graut eða vatni, sem<br>hluti af léttari máltíð eða<br>tafla tekin með léttari<br>máltíð | 56,1 ± 29,8                                                     |
| PACTG-725                 | 55 (48-60) mg/kg<br>tvisvar á dag | 6              | 3-11 ára   | Með mat                                                                                                                               | 101,8 ± 56,1                                                    |
| PENTA 7                   | 40 (34-43) mg/kg<br>þrisvar á dag | 4              | 2-9 mánaða | Með mjólk                                                                                                                             | 33,8 ± 8,9                                                      |
| PENTA 7                   | 75 (55-83) mg/kg<br>tvisvar á dag | 12             | 2-9 mánaða | Með mjólk                                                                                                                             | 37,2 ± 19,2                                                     |
| PACTG-353                 | 40 (34-43) mg/kg<br>tvisvar á dag | 10             | 6 vikna    | Duft með vatni, mjólk,<br>barnapurrmjólkurdufti,<br>sojaburnmjólkurdufti,<br>sojamjólk eða<br>fæðubótarefnum                          | 44,1 ± 27,4                                                     |
|                           |                                   |                | 1 viku     |                                                                                                                                       | 45,8 ± 32,1                                                     |

<sup>1</sup> Skammtur áættækur fyrir rannsóknaráætlun (raunverulegt skammtabil)

<sup>2</sup> N: Fjöldi þátttakenda með matstækar lyfjahvarfandiðurstöður

Slásmark gildi koma ekki fram í töflunni þar sem þau liggja ekki fyrir úr öllum rannsóknum

Upplýsingar um lyfjahvörf liggja einnig fyrir varðandi 86 sjúklinga (á aldrinum 2 til 12 ára) sem fengu VIRACEPT 25-35 mg/kg þrisvar á dag í rannsókninni AG1343-556. Upplýsingar um lyfjahvörf úr rannsókninni AG1343-556 voru breytilegri en upplýsingar úr öðrum rannsóknum sem gerðar voru á börnum; 95% öryggisbil (CI) fyrir AUC<sub>24</sub> var 9 til 121 mg.klst./l.

Á heildina litið tengist notkun VIRACEPT hjá börnum mjög breytilegri útsetningu fyrir lyfinu. Ástæðan fyrir þessum mikla breytileika er ekki þekkt en getur stafað af ósamræmi í fæðuneyslu hjá börnum.

#### Aldraðir:

Ekki eru fyrirbyggjandi nein gögn varðandi aldraða sjúklinga.

#### Skert lifrarstarfsemi:

Lyfjahvörf nelfínávirs eftir marga skammta hafa ekki verið rannsökuð í HIV-sýktum sjúklingum með lifrabílin.

Lyfjahvörf nelfínávirs eftir einn 750 mg skammt voru rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum sjálfboðaliðum. Fram kom 49 % - 69 % aukning á flatarmáli nelfínávirs undir blóðþéttiferli hjá hópnum með skerta lifrarstarfsemi með skerðingu (Child-Turcotte flokkar A til C) miðað við heilbrigða hópinn. Ekki er hægt að gefa sérstakar skammtaráðleggingar varðandi nelfínavír á grundvelli niðurstaðna úr þessari rannsókn.

Í annarri rannsókn voru lyfjahvörf nelfínávirs (1250 mg tvisvar á dag í 2 vikur) í jafnvægi metin hjá fullorðnum HIV-sermineikvæðum einstaklingum með væga (Child-Pugh A; n=6) eða miðlungsmikla (Child-Pugh B; n=6) skerðingu á lifrarstarfsemi. Miðað við einstaklinga í samanburðarhópi með eðlilega lifrarstarfsemi voru AUC og  $C_{max}$  fyrir nelfínavír ekki marktækt frábrugðin hjá einstaklingum með væga skerðingu en hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi jókst AUC um 62% og  $C_{max}$  um 22%..

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Há þéttni nelfínávirs og virka umbrotsefnisins M8 minnkaði leiðni kalíumganga úr einræktuðu mannshjarta (hERG) meðan á *in vitro* rannsóknum stóð. 20 % minnkuð leiðni hERG kalíumganga kom fram við nelfínavírþéttni sem var um fjórum til fimm sinnum hærri en meðalgildi sem notuð eru til lækninga í mönnum og M8 þéttni sem var sjötíu sinnum hærri. Þetta stangast á við það sem sást við svipaða skammta í hundum eða einöngruðum hjartavef þar sem engin áhrif sáust sem bentu til lengingar á QT-bili hjartalínurits. Klínísk þýðing þessara *in vitro* upplýsinga er óþekkt. Hinsvegar ef byggt er á gögnum um lyf sem vitað er að lengja QT-bilið getur minnkuð leiðni hERG kalíumganga um > 20 % haft klíniska þýðingu. Því skal taka tillit til hugsanlegrar QT lengingar í ofskömmtunartilfellum (sjá kafla 4.9).

Bráð og langvarandi eituráhrif: Rannsóknir á bráðum og langvarandi eituráhrifum við inntöku voru gerðar á músun (500 mg/kg/dag), rottum (allt að 1000 mg/kg/dag) og öpum (allt að 800 mg/kg/dag). Hjá rottum fannst aukin lifrarþyngd og skammti háð stækkun á skjaldbúsfrumum. Hjá öpum kom fram þyngdartap og almenn líkamleg veiklun auk almennra merkja um eituráhrif á meltingarveg.

Stökkbreytingaráhrif: *In vitro* og *in vivo* rannsóknir með og án umbrotsvirkni hafa sýnt að nelfínavír hefur hvorki stökkbreytingaráhrif eða eituráhrif á gen.

Krabbameinsáhrif: Tvöggja ára rannsóknir á krabbameinsáhrifum nelfínávirs mesilats til inntöku voru gerðar á músun og rottum. Allt að 1000 mg/kg/dag sem gefin voru músun gáfu engar vísbendingar um æxlismyndni á áhrif. Þegar rottum voru gefin 1000 mg/kg/dag olli það aukinni tíðni skjaldbúskirtils- og krabbameinsæxla borið saman við samanburðarhópa. Almenn útsetning var 3 til 4 sinnum meiri en við meðferðarskammta hjá mönnum. Þegar 300 mg/kg/dag voru gefin, olli það aukinni tíðni skjaldbúskirtilæxla. Langvarandi meðferð með nelfínavíri hjá rottum hefur reynst valda áhrifum í samræmi við ensímörvun sem gerði rottur, en ekki menn, móttækilegar fyrir skjaldkirtilsæxlum. Sönnunarbyrðin gefur til kynna að nelfínavír sé ólíklegt til að valda krabbameini í mönnum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Hver tafla inniheldur eftirfarandi hjálparefni:

*Töflukjarni:*

Kalsíumsílikat,  
Krospóvídón,  
Magnesíumsterat,  
Indígókarmin (E 132) sem duft.

*Töfluhúð:*

Hýprómellósi,  
Glyceról tríasetat.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymslupól

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

VIRACEPT filmuhúðaðar töflur fást í HDPE plastglösum sem innihalda annaðhvort 270 eða 300 töflur, lokað með HDPE barnaöryggislok með polyetylen klæðningu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstaðir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
Herts AL7 1TW  
England

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. janúar 1998

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. janúar 2008

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI/FRAMLEIÐENDUR SEM ER(U)  
ÁBYRGUR/ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR MARKAÐSLYFIS

**A. FRAMLEIDANDI/FRAMLEIÐENDUR SEM ER(U) ÁBYRGUR/ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

VIRACEPT 50 mg/g duft til inntöku

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

VIRACEPT 250 mg filmuhúðaðar töflur:

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

**• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna lyffræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2)

**• SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

**• ÖNNUR SKILYRÐI**

Áætlun um áhættustjórnun  
Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að framkvæma rannsóknir og viðbótarlyfjagát sem nánar er tilgreind í áætlun um lyfjagát, eins og fallist var á í áætlun um áhættustjórnun, útgáfu 1 dagsett 30. júlí 2007 í Module 1.0.2. í umsókninni um markaðsleyfi og öllum eftirfarandi uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP samþykkir.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun, í samræmi við leiðbeiningar CHMP um áhættustjórnunarkerfi fyrir lyf ætluð mönnum, á sama tíma og næsta PSUR (periodic safety update report).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun

- Þegar nýjar upplýsingar fást sem geta haft áhrif á nógildandi lýsingu á öryggi, lyfjagátaráætlun eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægum áfanga (lyfjagát eða aðgerð til að lágmarka áhættu) er náð.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).

PSUR: Markaðsleyfishafi sendir inn PSUR á 1 ársfresti.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÞILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

#### A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
TEXTI Á YTRI UMBÚÐIR**

**1. HEITI LYFS**

Viracept 50 mg/g duft til inntöku  
Nelfínavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Flaskan inniheldur 144 g af dufti til inntöku. Hvert gramm af dufti til inntöku inniheldur nelfínavírmesilat sem samsvarar 50 mg af nelfínavíri.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig sætuefnið aspartam (E951), súkrósapalmítat, kalíum, rötturuleg- og gervisætuefni og önnur innihaldsefni. Sjá fylgiseðilinn fyrir frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

144 g duft til inntöku

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEID(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Blandið ekki í flöskuna

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C  
Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/01/97/054/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BEINDRALETRI**

viracept 50 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
TEXTI Á LÍMMIÐA FLÖSKUNNAR**

**1. HEITI LYFS**

Viracept 50 mg/g duft til inntöku  
Nelfínávír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert gramm af dufti til inntöku inniheldur 50 mg af nelfínávíri (sem mesilat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig E951, súkrósapalmítat, kalíum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

144 g

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NE SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Blandið ekki í flöskuna

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fymist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C  
Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

‘Logo’

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/01/97/054/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETPI**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**TEXTI Á YTRI UMBÚÐIR**

**1. HEITI LYFS**

Viracept 250 mg filmhúðaðar töflur  
Nelfínavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 292,25 mg af nelfínavírmesilati, sem samsvarar 250 mg af nelfínavíri sem óbundnum basa.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig litarefnið indígókarmín (E132) og önnur innihaldsefni

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

270 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn ekki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fýr st

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/01/97/054/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BEINDRALETRI**

viracept 250 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
TEXTI Á LÍMMIÐA FLÖSKUNNAR**

**1. HEITI LYFS**

Viracept 250 mg filmhúðaðar töflur  
Nelfínavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 250 mg af nelfínavíri (sem mesílat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

270 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐER**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AL LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>11.      NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA</b> |
|--------------------------------------------------------|

‘Logo’

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>12.      MARKADSLEYFISNÚMER</b> |
|------------------------------------|

EU/01/97/054/004

|                           |
|---------------------------|
| <b>13.      LOTUNÚMER</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>14.      AFGREIÐSLUTILHÖGUN</b> |
|------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15.      NOTKUNARLEIÐBEININGAR</b> |
|---------------------------------------|

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>16.      UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI</b> |
|----------------------------------------------|

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**TEXTI Á YTRI UMBÚÐIR**

**1. HEITI LYFS**

Viracept 250 mg filmhúðaðar töflur  
Nelfínavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 292,25 mg af nelfínavírmesilati, sem samsvarar 250 mg af nelfínavíri sem óbundnum basa.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig litarefnið indígókarmín (E132) og önnur innihaldsefni.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

300 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn ekki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fýr st

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/97/054/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLANDRALETRI**

viracept 250 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM  
TEXTI Á LÍMMIÐA FLÖSKUNNAR**

**1. HEITI LYFS**

Viracept 250 mg filmhúðaðar töflur  
Nelfínavír

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 250 mg af nelfínavíri (sem mesílat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

300 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐER**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AL LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

Geymið í upprunalegum umbúðum

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>11.      NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA</b> |
|--------------------------------------------------------|

‘Logo’

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>12.      MARKADSLEYFISNÚMER</b> |
|------------------------------------|

EU/1/97/054/005

|                           |
|---------------------------|
| <b>13.      LOTUNÚMER</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>14.      AFGREIÐSLUTILHÖGUN</b> |
|------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15.      NOTKUNARLEIÐBEININGAR</b> |
|---------------------------------------|

|                                              |
|----------------------------------------------|
| <b>16.      UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI</b> |
|----------------------------------------------|

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

#### **B. FYLGISEÐILL**

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### VIRACEPT 50 mg/g duft til inntöku Nelfinavír

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Viracept og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Viracept
3. Hvernig taka á Viracept
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Viracept
6. Aðrar upplýsingar

## 1. UPPLÝSINGAR UM VIRACEPT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

### Upplýsingar um Viracept

Viracept inniheldur lyf sem nefnist nelfinavír og er það próteasahemill. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast andretrovírylf.

### Við hverju Viracept er notað

Viracept er notað ásamt öðrum andretrovírum til að:

- Vinna gegn alnæmisveirunni (HIV). Það stuðlar að því að draga úr fjölda HIV-agna í blóði.
- Fjölga tilteknum frumum í blóðinu sem stuðla að því að vinna gegn sýkingu. Þær eru nefndar CD4 hvít blóðkorn. Þennan hátt er einkum þegar HIV-sýking er til staðar. Slíkt getur valdið aukinni hættu á ýmsum geðum sýkinga.

Viracept er ekki lækning við HIV-sýkingu. Verið getur að þú haldir áfram að fá sýkingar eða aðra sjúkdóma vegna alnæmisveirunnar. Meðferð með Viracept kemur ekki í veg fyrir að þú sýkir aðra af HIV með snertingu við blóð eða við samfarir. Því verðurðu að halda áfram að gera viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir að veiran berist í aðra þegar þú tekur Viracept.

## 2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA VIRACEPT

### Ekki má taka Viracept

- ef þú ert með ofnæmi fyrir nelfinavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (sjá 6. kafla „Frekari upplýsingar“).
- ef þú ert að taka lyf sem talin eru upp í fyrsta hluta 2. kafla, „Taka annarra lyfja“, „Taktu ekki Viracept“.

Taktu ekki Viracept ef einhver þessara atriða eiga við.

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Viracept

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en Viracept er tekið ef:

- þú ert með nýrnakvilla.
- þú ert með háan blóðsykur (sykursýki).

- þú ert með sjaldgæfan blóðsjúkdóm sem er arfgengur og nefnist dreyrasyki.
- þú ert með lifrarsjúkdóm af völdum lifrabólgu B eða C. Verið getur að lækinn vilji taka blóðsýni reglulega.

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Viracept ef eitthvað af þessu á við þig eða ef þú ert í vafa.

### Sjúklingar með lifrarsjúkdóm

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á alvarlegum og mögulega banvænum aukaverkunum frá lifur, og það getur þurft blóðprufur til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Hafðu samband við lækni ef þú ert með sögu um lifrarsjúkdóm.

### Líkamsfita

Samsett andretróveirumeðferð getur valdið breytingum á líkamsvexti vegna breytinga á fituþreifingu. Meðal þeirra geta verið fitutap á fótleggjum, handleggjum og andliti, aukin fita á kvið (maga) og öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúðar aftan á hálsi (nautssvíri). Ástæða og langimaáhrif á heilsuna vegna þessa eru ekki þekkt. Hafðu samband við lækinn ef vart verður við breytinga á líkamsfitu.

### Merki um fyrri sýkingar

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og sögu um tæknisýsýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð hefst. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu lækni þínu strax frá því ef vart verður við einhver einkenni um sýkingu.

### Sjúkdómur í beinum (beindrep)

Hjá sumum sjúklingum í samsettri andretróveirumeðferð getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisæling og hærri líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stirðleiki, verkir eða sársauk í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Segðu lækni þínu strax frá því ef vart verður við eitthvert þessara einkenna.

### Taka annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa verið nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er vegna þess að Viracept getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Viracept.

**Taktu ekki Viracept** og láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka eitthvert eftirfarandi lyfja:

- Ergotafleiður svo sem kabergólín, ergotamín eða lísúríð (við Parkinsonsveiki eða mígreni).
- Náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt (við þunglyndi eða til að bæta geð)
- Rifampicín (við berklum)
- Terfenadín eða astemizól (við ofnæmi)
- Pímózíð (við geðrænum vandamálum)
- Amíóðarón eða kínidín (við hjartsláttaróreglu)
- Fenóbarbítal eða karbamazepín (við krampaköstum eða flogaveiki)
- Tríazólam eða mídazólam til inntöku (við kvíða eða svefnvandamálum)
- Císapríð (við brjóstsvíða eða vandamálum í meltingarfærum)
- Ómeprazól (við sárum í maga eða þörmum)
- Alfúzósín (við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli)
- Sildenafil (við lungnaslagæðaháþrýstingi)
- Simvastatín eða lóvastatín (til að lækka kólesteról í blóði)

Taktu ekki Viracept og láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef eitthvað af þessu á við um þig. Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Viracept ef þú ert í vafa.

**Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita** ef þú ert að taka eitthvert eftirfarandi lyfja:

- Einhver önnur lyf við HIV sýkingu, svo sem rítónavír, indínavír, saquinavír og delavirdín, amprenavír, efavírenz eða nevirapín
- Getnaðarvarnartöflur (pillan). Viracept getur komið í veg fyrir að getnaðarvarnartöflur verki þannig að nota á annars konar getnaðarvarnir (svo sem smokka) meðan verið er að taka Viracept
- Kalsíumgangaloka svo sem bepridíl (við hjartasjúkdómum)
- Ónæmisbælandi lyf svo sem takrólímus og ciklósporín
- Lyf sem draga úr magasýrum svo sem lansóprazol
- Flútikasón (við heymæði)
- Fenýtóín (við krampaköstum eða flogaveiki)
- Metadón (við lyfjafíkn)
- Sildenafil (til að fá eða halda stinningu)
- Tadalafil (við lungnaslagæðaháþrýstingi eða til að fá eða halda stinningu)
- Vardenafil (við lungnaslagæðaháþrýstingi eða til að fá eða halda stinningu)
- Ketókónazól, ítrakónazól eða flúkónazól (við sveppasýkingum)
- Rífabútín, erýtrómýcín eða klaritromýcín (við bakteríusýkingum)
- Míðazolám stungulyf eða díazepam (við kvíða eða svefnörðugleikum)
- Flúoxetín, paroxetín, imípramín, amítríptýlín eða trazódón (við þunglyndi)
- Atorvastatín eða önnur statín (til að lækka kólesteról í blóði)
- Salmeteról (við astma eða langvinnri lungnateppu (COPD))
- Warfarín (til að draga úr líkum á kekkjun blóðs)
- Colchicine (við þvagsýrugigt eða öldusótt (Mediterranean fever))
- Bósentan (við lungnaslagæðaháþrýstingi)

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Viracept ef eitthvað af þessu á við um þig eða ef þú ert í vafa.

**Ef Viracept er tekið með mat eða drykki**

Taktu Viracept með máltíð. Það hjálpar líkaminu að ná fullum ávinningi af lyfinu.

**Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf**

- Talaðu við lækinn áður en þú tekur Viracept ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.
- Hafðu ekki barn á brjósti meðan þú tekur Viracept því HIV getur borist í barnið.
- Viracept getur komið í veg fyrir að getnaðarvarnartöflur (pillan) verki svo nota á aðrar getnaðarvarnir (svo sem smokka) meðan á töku Viracept stendur.
- Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

**Akstur og notkun véla**

Ekki er líklegt að Viracept hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar áhalda eða véla.

**Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Viracept**

- Lyfið inniheldur súkrósa sem er ein gerð sykra. Ef lækinn hefur sagt að þú þolir ekki eða getir ekki mælt sumar sykrum (hafir óþol fyrir sumum sykrum), skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur lyfið. Hver skammtur inniheldur allt að 5,9 milligrömm af súkrósa, en taka á tillit til þess þegar sykursýkisjúklingar eru annars vegar.
- Lyfið inniheldur aspartam sem myndar fenýlalanín. Það getur verið skaðlegt fyrir fólk með fenýlketónmigu.
- Lyfið er í raun kalíumsnautt þar sem það inniheldur minna en 1 mmól (39 milligrömm) af kalíum í hverjum skammti.

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Viracept ef eitthvað af þessu á við um þig eða ef þú ert í vafa.

### 3. HVERNIG TAKA Á VIRACEPT

Takið Viracept alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Venjulegir skammtar koma fram hér að neðan. Fylgið notkunarleiðbeiningunum vandlega, til þess að Viracept nýtist sem best.

Viracept duft er ætlað fólki sem getur ekki tekið töflur. Yfirleitt er mælt með Viracept töflum handa fullorðnum og eldri börnum. Ef yngri börn eru fær um að taka töflur, má taka Viracept töflur í stað dufts til inntöku. Sjá fylgiseðilinn fyrir 250 mg töflur ef óskað er eftir að taka frekar töflur.

#### Undirbúningur Viracept

Tvær mæliskeiðar eru í lyfjapakkingunni:

- Hvít 1 gramms (1 g) mæliskeið.
- Blá 5 gramma (5 g) mæliskeið.

Mældu sléttfulla mæliskeið af dufti. Hægt er að nota hald síðari mæliskeiðarinnar til þess að skafa aukaduft af þannig að skeiðin verði sléttfull (sjá myndina fyrir neðan).



- Hægt er að blanda duftinu í lítið magn af vatni, mjólk, barnapurrmjólkurduft, sojapurrmjólkurduft, sojamjólk, fjótandi fæðubótarefni eða graut.
- Ef duftið er blandað og ekki notað strax má geyma það í allt að 6 klukkustundir í kæli.
- Blandaðu ekki duftinu í appelsínusíru, eplagraut eða aðra súra fæðu, fasta eða fljótandi. Þetta getur gert lyfið rammt á bragðið.
- Bættu ekki vökva í duftið í uppunalegum umbúðum þess.

#### Taka lyfsins

- **Taka á Viracept með máltíð. Það hjálpar líkamanum að ná fullum ávinningi af lyfinu.**
- Taktu ávallt alla blönduna sem gerð er. Það tryggir að rétt magn af lyfinu sé gefið.
- Taktu alla skammta á réttum tíma dagsins. Með því móti næst hámarksverkun af lyfinu.
- Hættu ekki að taka lyfið án samráðs við lækinn.

#### Skammtastærðir

##### Fullorðnir og börn eldri en 13 ára

Viracept duft má taka annaðhvort tvisvar eða þrisvar á dag með máltíð. Í töflu 1 hér að neðan má sjá venjulega skammta.

**Tafla 1**

| Skammtur fyrir fullorðna og börn eldri en 13 ára |                                                                                                            |                                           |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Hve oft teknir                                   | Fjöldi mæliskeiða<br>Blá skeið                      Hvít skeið<br>(5 g)                              (1 g) | Hve mikið skal taka í einu<br>(í grömmum) |
| Tvisvar á dag                                    | 5                              -                                                                           | 25 g                                      |
| Þrisvar á dag                                    | 3                              -                                                                           | 15 g                                      |

**Börn á aldrinum 3 til 13 ára**

Hjá börnum 3 til 13 ára fer ráðlagður skammtur af Viracept dufti eftir líkamshygd. Lyfið er annaðhvort gefið barninu tvisvar eða þrisvar sinnum á dag með málið.

Mismunandi leiðir má sjá í eftirfarandi tveimur töflum.

- **Tafla 2:** ef lyfið er gefið **tvisvar á dag** eru gefin 50-55 mg af nelfínáviri í hvert skipti á hvert kg líkamshyngdar.
- **Tafla 3:** ef lyfið er gefið **þrisvar á dag** eru gefin 20-35 mg af nelfínáviri í hvert skipti á hvert kg líkamshyngdar.

**Tafla 2**

| Skammtur sem á að gefa börnum 3 til 13 ára <b>tvisvar á dag</b> |                                                                                                            |                                           |  |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--|
| Líkamshygd barns                                                | Fjöldi mæliskeiða<br>Blá skeið                      Hvít skeið<br>(5 g)                              (1 g) | Hve mikið skal gefa í einu<br>(í grömmum) |  |
| 7,5 til 8,5 kg                                                  | 2                      plús      3                                                                         | 8 g                                       |  |
| 8,5 til 10,5 kg                                                 | 2                      -                                                                                   | 10 g                                      |  |
| 10,5 til 12 kg                                                  | 2                      plús      2                                                                         | 12 g                                      |  |
| 12 til 14 kg                                                    | 2                      plús      4                                                                         | 14 g                                      |  |
| 14 til 16 kg                                                    | 3                      plús      1                                                                         | 16 g                                      |  |
| 16 til 18 kg                                                    | 3                      plús      3                                                                         | 18 g                                      |  |
| 18 til 22 kg                                                    | 4                      plús      1                                                                         | 21 g                                      |  |
| yfir 22 kg                                                      | 5                      -                                                                                   | 25 g                                      |  |

**Tafla 3**

| Skammtur sem á að gefa börnum 3 til 13 ára <b>þrisvar á dag</b> |                   |                  |                                        |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------------------|
| Líkamsþyngd barns                                               | Fjöldi mæliskeiða |                  | Hve mikið skal gefa í einu (í grömmum) |
|                                                                 | Blá skeið (5 g)   | Hvít skeið (1 g) |                                        |
| 7,5 til 8,5 kg                                                  | 1                 |                  | 5 g                                    |
| 8,5 til 10,5 kg                                                 | 1                 | plús 1           | 6 g                                    |
| 10,5 til 12 kg                                                  | 1                 | plús 2           | 7 g                                    |
| 12 til 14 kg                                                    | 1                 | plús 3           | 8 g                                    |
| 14 til 16 kg                                                    | 2                 |                  | 10 g                                   |
| 16 til 18 kg                                                    | 2                 | plús 1           | 11 g                                   |
| 18 til 22 kg                                                    | 2                 | plús 3           | 13 g                                   |
| yfir 22 kg                                                      | 3                 | -                | 15 g                                   |

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af Viracept**

Ef þú tekur er meira af Viracept en þú átt að gera, áttu strax að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing eða fara strax á sjúkrahús. Hafðu lyfjapakninguna meðferðis. Mjög stórir skammtar af Viracept geta meðal annars valdið hjartsláttarerfiðleikum.

#### **Ef gleymist að taka Viracept**

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir.

- Sé hins vegar nánast komið að næsta skammti á að taka skammtinum sem gleymst hefur.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að taka Viracept**

Hættið ekki að taka lyfið án samráðs við lækningu. Takið alla skammta á réttum tíma dag hvern. Með því móti næst hámarksverkun af lyfinu.

### **4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR**

Eins og við á um öll lyf getur Viracept valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram með þessu lyfi.

#### **Hafðu strax samband við lækningu ef vart verður við einhverja eftirfarandi aukaverkana:**

- **Ofnæmisviðbrögð.** Meðal einkenna um þau geta verið öndunarerfiðleikar, sótthiti, kláði, andlitspriti og húðútbrot sem stundum þróast í blöðrur.
- **Aukin blæðing hjá sjúklingum með dreyrasyki.** Ef um er að ræða dreyrasyki af gerð A eða B, getur blæðingin aukist í mjög sjaldgæfum tilvikum.
- **Beinasjúkdómur (beindrep).** Meðal einkenna geta verið stirðleiki í liðum, verkir og sársauki (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar við hreyfingar. Hjá sumum sjúklingum í samsettri andreróveirumeðferð getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina).
- **Sýking.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð hefst. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

Ef vart verður við eitthvað af þessu á strax að hafa samband við lækningu.

#### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir þar sem hafa á samband við lækningu**

Látið lækningu vita ef einhverjar þær aukaverkanir sem taldar eru upp koma fram eða vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

**Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):**

- Niðurgangur.

**Algengar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10):**

- Útbrot.
- Uppþemba.
- Ógleði.
- Lítil fjöldi sérstakrar gerðar hvítra blóðkorna sem berst gegn sýkingum (hlutleysiskyrningar).
- Óeðlileg útkoma úr blóðrannsóknunum þar sem mælt er hversu vel lifrin eða vöðvar starfa.

**Sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100):**

- Uppköst.
- Brisbólga. Meðal einkenna um hana er alvarlegur kviðverkur sem leiðir út í bakið.
- Samsett meðferð með andretróveirulyfjum getur valdið breytingum á líkamsvexti vegna breytinga á fitudreifingu. Um getur verið að ræða tap á fitu á fótleggjum, handleggjum og andliti, meiri fitu á kvið (maga) og öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fitu núðar aftan á hálsi (nautssvíri). Ástæða og langtíma áhrif á heilsuna vegna þessa eru ekki þekkt.

**Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1.000):**

- Gul húð eða augu. Það gæti verið merki um lifrarsjúkdóm svo sem lifrabólgu eða gulu.
- Alvarleg útbrot á húð (regnbogaróði).
- Magabólga (bólga í kvið).
- Hár blóðsykur (sykursýki) eða versnandi sykursýki.
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um versandi sýmsli eða þröttleysi í vöðvum, einkum eftir andretróveirumeðferð samsetta úr próteasahemlum og núkleósíð hliðstæðum. Vöðvakvillarnir hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum verið alvarlegir og valdið vöðvahrörnun (rákvöðvalýsu).

**Aðrar aukaverkanir sem einnig hefur verið tilkynnt um:**

- Samsett andretróveirumeðferð getur einnig valdið hækkun á mjólkursýru og sykri í blóði, fitudreyra (hækkun á fituefnum í blóði) og insúlínviðnámi.
- Lækkaður fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi).
- Lungnasjúkdómur (lungnaþolgi).
- Tilkynnt hefur verið um tilvik sykursýki eða hækkaðra blóðsykursgilda hjá sjúklingum sem fá þessa meðferð eða annan próteasahemil.

**Aukaverkanir hjá börnum**

Um 400 börn (á aldri 0 til 13 ára) fengu Viracept í klínískum rannsóknum. Aukaverkanirnar sem komu fram hjá börnum voru svipaðar og hjá fullorðnum. Niðurgangur er sú aukaverkun sem algengast er að tilkynnt sé um hjá börnum. Aukaverkanirnar leiddu mjög sjaldan til þess að hætta yrði að taka Viracept.

**5. HVERNIG GEYMA Á VIRACEPT**

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Viracept eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða og öskju.
- Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum.
- Blandaða lausn má geyma í allt að 6 klukkustundir í kæli.

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur Viracept

- Virka efnið í Viracept er nelfínávír. Hvert gramm af dufti til inntöku inniheldur það magn af nelfínávírmesilati sem úr verða 50 mg af nelfínávíri.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, maltódestrín, tvíbasískt kalíumfosfat, krospóvídon, hýdroxýprópýlmetýlsellulósi, aspartam (E951), súkrósapalmítat og náttúrulegt og gervibragðefni.

### Útlit Viracept og pakkningastærðir

Viracept 50 mg/g duft til inntöku er hvítt eða beinhvítt duft. Það fæst í plastflöskum með barnaöryggislokum úr plasti. Hver flaska inniheldur 144 grömm af dufti og með fylgir 1 gramm (hvít) mæliskeið og 5 gramma (blá) mæliskeið.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

### Framleiðandi

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: +372 - 6 177 380

#### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### Magyarország

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

#### Malta

(See United Kingdom)

#### Nederland

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

#### Norge

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

#### Österreich

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**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

Þessi fylgiseðill var hóast samþykktur {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### VIRACEPT 250 mg filmuhúðaðar töflur Nelfínavír

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

#### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Viracept og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Viracept
3. Hvernig taka á Viracept
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Viracept
6. Aðrar upplýsingar

## 1. UPPLÝSINGAR UM VIRACEPT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

### Upplýsingar um Viracept

Viracept inniheldur lyf sem nefnist nelfínavír og er það próteasahemill. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast andretrovírylf.

### Við hverju Viracept er notað

Viracept er notað ásamt öðrum andretrovírum til að:

- Vinna gegn alnæmisveirunni (HIV). Það stuðlar að því að draga úr fjölda HIV-agna í blóði.
- Fjölga tilteknum frumum í blóðinu sem stuðla að því að vinna gegn sýkingu. Þær eru nefndar CD4 hvít blóðkorn. Þennan hátt er einkum þegar HIV-sýking er til staðar. Slíkt getur valdið aukinni hættu á ýmsum geðum sýkinga.

Viracept er ekki lækning við HIV-sýkingu. Verið getur að þú haldir áfram að fá sýkingar eða aðra sjúkdóma vegna alnæmisveirunnar. Meðferð með Viracept kemur ekki í veg fyrir að þú sýkir aðra af HIV með snertingu við blóð eða við samfarir. Því verðurðu að halda áfram að gera viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir að veiran berist í aðra þegar þú tekur Viracept.

## 2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA VIRACEPT

### Ekki má taka Viracept

- ef þú ert með ofnæmi fyrir nelfínavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (sjá 6. kafla „Frekari upplýsingar“).
- ef þú ert að taka lyf sem talin eru upp í fyrsta hluta 2. kafla, „Taka annarra lyfja“, „Taktu ekki Viracept“.

Taktu ekki Viracept ef einhver þessara atriða eiga við.

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Viracept

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en Viracept er tekið ef:

- þú ert með nýrnakvilla.
- þú ert með háan blóðsykur (sykursýki).

- þú ert með sjaldgæfan blóðsjúkdóm sem er arfgengur og nefnist dreyrasyki.
- þú ert með lifrarsjúkdóm af völdum lifrabólgu B eða C. Verið getur að læknirinn vilji taka blóðsýni reglulega.

Talaðu við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Viracept ef eitthvað af þessu á við þig eða ef þú ert í vafa.

### Sjúklingar með lifrarsjúkdóm

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á alvarlegum og mögulega banvænum aukaverkunum frá lifur, og það getur þurft blóðprufur til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Hafðu samband við lækni ef þú ert með sögu um lifrarsjúkdóm.

### Líkamsfita

Samsett andretróveirumeðferð getur valdið breytingum á líkamsvexti vegna breytinga á fitudreifingu. Meðal þeirra geta verið fitutap á fótleggjum, handleggjum og andliti, aukin fita á kvið (maga) og öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúðar aftan á hálsi (nautssvíri). Ástæða og langimaáhrif á heilsuna vegna þessa eru ekki þekkt. Hafðu samband við lækninn ef vart verður við breytinga á líkamsfitu.

### Merki um fyrri sýkingar

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og sögu um tæknisýsýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð hefst. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu lækni þínu strax frá því ef vart verður við einhver einkenni um sýkingu.

### Sjúkdómur í beinum (beindrep)

Hjá sumum sjúklingum í samsettri andretróveirumeðferð getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisæling og hærri líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stirðleiki, verkir eða sársauk í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Segðu lækni þínu strax frá því ef vart verður við eitthvert þessara einkenna.

### Taka annarra lyfja

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa verið nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er vegna þess að Viracept getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Viracept.

**Taktu ekki Viracept** og láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka eitthvert eftirfarandi lyfja:

- Ergotafleiður svo sem kabergólín, ergotamín eða lísúríð (við Parkinsonsveiki eða mígreni)
- Náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt (við þunglyndi eða til að bæta geð)
- Rifampicín (við berklum)
- Terfenadín eða astemizól (við ofnæmi)
- Pímózíð (við geðrænum vandamálum)
- Amíóðarón eða kínidín (við hjartsláttaróreglu)
- Fenóbarbítal eða karbamazepín (við krampaköstum eða flogaveiki)
- Tríazólam eða mídazólam til inntöku (við kvíða eða svefnvandamálum)
- Císapríð (við brjóstsvíða eða vandamálum í meltingarfærum)
- Ómeprazól (við sárum í maga eða þörmum)
- Alfúzósín (við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli)
- Sildenafil (við lungnaslagæðaháþrýstingi)
- Simvastatín eða lóvastatín (til að lækka kólesteról í blóði)

Taktu ekki Viracept og láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef eitthvað af þessu á við um þig. Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Viracept ef þú ert í vafa.

**Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita** ef þú ert að taka eitthvert eftirfarandi lyfja:

- Einhver önnur lyf við HIV sýkingu, svo sem rítónavír, indínavír, saquinavír og delavirdín, amprenavír, efavirenz eða nevirapín
- Getnaðarvarnartöflur (pillan). Viracept getur komið í veg fyrir að getnaðarvarnartöflur verki þannig að nota á annars konar getnaðarvarnir (svo sem smokka) meðan verið er að taka Viracept
- Kalsíumgangaloka svo sem bepridíl (við hjartasjúkdómum)
- Ónæmisbælandi lyf svo sem takrólímus og ciklósporín
- Lyf sem draga úr magasýrum svo sem lansóprazol
- Flútikasón (við heymæði)
- Fenýtóín (við krampaköstum eða flogaveiki)
- Metadón (við lyfjafíkn)
- Sildenafil (til að fá eða halda stinningu)
- Tadalafil (við lungnaslagæðaháþrýstingi eða til að fá eða halda stinningu)
- Vardenafil (við lungnaslagæðaháþrýstingi eða til að fá eða halda stinningu)
- Ketókónazól, ítrakónazól eða flúkónazól (við sveppasýkingum)
- Rífabútín, erýtrómýcín eða klaritromýcín (við bakteríusýkingum).
- Míðazolám stungulyf eða díazepam (við kvíða eða svefnörðugleikum)
- Flúoxetín, paroxetín, imípramín, amítriptylín eða trazódón (við þunglyndi)
- Atorvastatín eða önnur statín (til að lækka kólesteról í blóði)
- Salmeteról (við astma eða langvinnri lungnateppu (COPD))
- Warfarín (til að draga úr líkum á kekkjun blóðs)
- Colchicine (við þvagsýrugigt eða öldusótt (Mediterranean fever))
- Bósentan (við lungnaslagæðaháþrýstingi)

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Viracept ef eitthvað af þessu á við um þig eða ef þú ert í vafa.

**Ef Viracept er tekið með mat eða drykki**

Taktu Viracept með máltíð. Það hjálpar líkamnum að ná fullum ávinningi af lyfinu.

**Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf**

- Talaðu við lækinn áður en þú tekur Viracept ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.
- Hafðu ekki barn á brjósti meðan þú tekur Viracept því HIV getur borist í barnið.
- Viracept getur komið í veg fyrir að getnaðarvarnartöflur (pillan) verki svo nota á aðrar getnaðarvarnir (svo sem smokka) meðan á töku Viracept stendur.
- Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

**Akstur og notkun véla**

Ekki er líklegt að Viracept hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar áhalda eða véla.

## 5. HVERNIG TAKA Á VIRACEPT

Takið Viracept alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi. Venjulegir skammtar koma fram hér að neðan. Fylgið notkunarleiðbeiningunum vandlega, annars til þess að Viracept nýtist sem best.

Viracept töflur eru til inntöku. Þær á að gleypa í heilu lagi og taka með máltíð. Fullorðnir og börn sem geta ekki tekið töflur geta leyst Viracept töflur í vatni og tekið sem hér segir:

- Setjið töflurnar í hálfan bolla af vatni og hrærið með skeið.
- Þegar taflan er uppleyst á að blanda bláleita, skýjaða lausnina vel og taka hana tafarlaust.

- Skolið glasið með hálfum bolla af vatni og takið inn, til að tryggja að allur skammturinn hafi verið tekinn.

Ekki er mælt með því að taka Viracept ásamt súrum mat eða drykk (svo sem appelsínusafa, eplasafa eða eplamauki), þar sem bragð getur verið beiskt ef þetta er tekið saman.

Einnig er hægt að taka Viracept 50 mg/g duft til inntöku í stað þess að taka töflur. Sjá fylgiseðilinn fyrir 50 mg/g duft til inntöku ef óskað er eftir að taka frekar duft.

### Taka lyfsins

- **Taka á Viracept með máltíð. Það hjálpar líkamanum að ná fullum ávinningi af lyfinu.**
- Taktu alla skammta á réttum tíma dagsins. Með því móti næst hámarksverkun af lyfinu.
- Hættu ekki að taka lyfið án samráðs við lækinn.

### Skammtastærðir

#### Fullorðnir og börn eldri en 13 ára

Viracept töflur má taka annaðhvort tvisvar eða þrisvar á dag með máltíð. Í töflunni hefur neðan má sjá venjulega skammta.

**Tafla 1**

| Skammtur fyrir fullorðna og börn eldri en 13 ára |               |                                             |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|
| Hve oft teknir                                   | Fjöldi taflna | Hve mikið skal taka í einu (í milligrömmum) |
| Tvisvar á dag                                    | 5             | 1250 mg                                     |
| Þrisvar á dag                                    | 3             | 750 mg                                      |

#### Börn á aldrinum 3 til 13 ára

Hjá börnum 3 til 13 ára fer ráðlagður skammtur af Viracept töflum eftir líkamsþyngd. Fylgist vel með því hvort barnið þyngist til að tryggja að réttur heildarskammtur sé tekinn á hverjum degi.

- Þegar líkamsþyngd barnsins er 18 kg eða yfir, má gefa töflurnar annaðhvort tvisvar eða þrisvar sinnum á dag.
- Þegar líkamsþyngd barnsins er 18 kg eða undir, skal gefa töflurnar þrisvar sinnum á dag.

Mismunandi leiðir til þess í eftirfarandi tveimur töflum.

- **Tafla 2:** ef lyfið er gefið **tvisvar á dag** (börn 18 kg eða þyngrri) eru gefin 50-55 mg af nelfínáviri í hvert skipti á hvert kg líkamsþyngdar.
- **Tafla 3:** ef lyfið er gefið **þrisvar á dag** eru gefin 25-35 mg af nelfínáviri í hvert skipti á hvert kg líkamsþyngdar, **nema hjá börnum sem eru 10,5 til 12 kg, frá 12 til 14 kg og frá 18 til 22 kg.** Þessum börnum er gefinn mismunandi fjöldi taflna með hverri máltíð. Taflan sýnir einnig ráðlagðan heildarfjölda Viracept taflna sem börnin fá daglega miðað við líkamsþyngd þeirra.

**Tafla 2**

| Skammtur sem gefa á 3 til 13 ára börnum sem eru þyngrri en 18 kg <b>tvisvar á dag*</b> |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Líkamsþyngd barns                                                                      | Fjöldi taflna |
| 18 til 22 kg                                                                           | 4             |
| yfir 22 kg                                                                             | 5             |

Tafla 3

| Skammtur gefinn þrisvar á dag fyrir börn 3 til 13 ára<br>sem eru þyngri en 7,5 kg |                                           |                                |                            |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Líkamsþyngd barnsins                                                              | Ráðlagður fjöldi taflna með hverri máltíð |                                |                            | Heildarfjöldi taflna á dag |
|                                                                                   | Fjöldi taflna með morgunmat               | Fjöldi taflna með hádegisverði | Fjöldi taflna með kvöldmat |                            |
| 7,5 til 8,5 kg                                                                    | 1                                         | 1                              | 1                          | 3                          |
| 8,5 til 10,5 kg                                                                   | 1                                         | 1                              | 1                          | 3                          |
| <b>10,5 til 12 kg*</b>                                                            | <b>2</b>                                  | <b>1</b>                       | <b>1</b>                   | <b>4</b>                   |
| <b>12 til 14 kg*</b>                                                              | <b>2</b>                                  | <b>1</b>                       | <b>2</b>                   | <b>5</b>                   |
| 14 til 16 kg                                                                      | 2                                         | 2                              | 2                          | 6                          |
| 16 til 18 kg                                                                      | 2                                         | 2                              | 2                          | 6                          |
| <b>18 til 22 kg*</b>                                                              | <b>3</b>                                  | <b>2</b>                       | <b>2</b>                   | <b>7</b>                   |
| yfir 22 kg                                                                        | 3                                         | 3                              | 3                          | 9                          |

\* Börn af þessari líkamsþyngd fá ójafnan fjölda taflna yfir daginn. Læknirinn ætti að fylgjast með fjölda HIV veira og fjölda CD4 hvíttra blóðkorna í blóði barnsins til að tryggja að barnið svari meðferðinni eins vel og unnt er.

Það er mjög mikilvægt að réttur fjöldi taflna sé tekinn í hverjum skammti. Þú skalt fylgjast vel með barni þínu til að tryggja að ráðlagður fjöldi taflna sé tekinn í hverjum skammti með máltíðum, í hverjum þyngdarflokki.

#### Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af Viracept

Ef þú tekur er meira af Viracept en þú átt að gera, áttu strax að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing eða fara strax á sjúkrahús. Hafðu lyfjapakkinguna meðferðis. Mjög stórir skammtar af Viracept geta meðal annars valdið hjartsláttarferðileikum.

#### Ef gleymist að taka Viracept

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann um leið og munað er eftir.

- Sé hins vegar nánast komið að næs á skammti á að sleppa skammtinum sem gleymst hefur.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### Ef hætt er að taka Viracept

Hættið ekki að taka lyfið án samráðs við lækinn. Takið alla skammta á réttum tíma dag hvern. Með því móti næst hámarksverkun af lyfinu.

## 4. HUGSANLEGLAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Viracept valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram með þessu lyfi.

**Hafðu strax samband við lækinn ef vart verður við einhverja eftirfarandi aukaverkana:**

- **Ofnæmisviðbrögð.** Meðal einkenna um þau geta verið öndunarferðleikar, sótthiti, kláði, andlitsproti og húðútbrot sem stundum þróast í blóðrur.
- **Aukin blæðing hjá sjúklingum með dreyrasyki.** Ef um er að ræða dreyrasyki af gerð A eða B, getur blæðingin aukist í mjög sjaldgæfum tilvikum.
- **Beinasjúkdómur (beindrep).** Meðal einkenna geta verið stirðleiki í liðum, verkir og sársauki (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar við hreyfingar. Hjá sumum sjúklingum í samsettri andrétróveirumeðferð getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina).

- **Sýking.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð hefst. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

Ef vart verður við eitthvað af þessu á strax að hafa samband við lækinn.

#### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir þar sem hafa á samband við lækinn**

Látið lækinn vita ef einhverjar þær aukaverkanir sem taldar eru upp koma fram eða vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

#### **Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):**

- Niðurgangur.

#### **Algengar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10):**

- Útbrot.
- Uppþemba.
- Ógleði.
- Lítil fjöldi sérstakrar gerðar hvítra blóðkorna sem berst gegn sýkingum (blóðleysiskyrningar).
- Óeðlileg útkoma úr blóðrannsóknunum þar sem mælt er hversu vel lifirn eða vöðvar starfa.

#### **Sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100):**

- Uppköst.
- Brisbólga. Meðal einkenna um hana er alvarlegur kviðverkur sem leiðir út í bakið.
- Samsett meðferð með andretróveirulyfjum getur valdið breytingum á líkamsvexti vegna breytinga á fitudreifingu. Um getur verið að ræða tít á fitu á fótleggjum, handleggjum og andliti, meiri fitu á kvið (maga) og öðrum innri líffærum, brjóstastækkun og fituhnúðar aftan á hálsi (nautssvíri). Ástæða og langtíma áhrif á heilsuna vegna þessa eru ekki þekkt.

#### **Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1.000):**

- Gul húð eða augu. Það gæti verið merki um lifrarsjúkdóm svo sem lifrabólgu eða gulu.
- Alvarleg útbrot á húð (regnbogameð).
- Magabólga (bólga í kvið).
- Hár blóðsykur (sykursýki) eða versnandi sykursýki.
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um verki, eymsli eða þröttleysi í vöðvum, einkum eftir andretróveirumeðferð samsetta úr próteasahemlum og núkleósíð hliðstæðum. Vöðvakvillarnir hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum verið alvarlegir og valdið vöðvahrönnun (rákvöðvalýsu).

#### **Aðrar aukaverkanir sem einnig hefur verið tilkynnt um:**

- Samsett andretróveirumeðferð getur einnig valdið hækkun á mjólkursýru og sykri í blóði, fitueyry (hækkun á fituefnum í blóði) og insúlínviðnámi.
  - Hækkður fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi).
  - Lungnasjúkdómur (lungnabólga).
- Tilkynnt hefur verið um tilvik sykursýki eða hækkaðra blóðsykursgilda hjá sjúklingum sem fá þessa meðferð eða annan próteasahemil.

#### **Aukaverkanir hjá börnum**

Um 400 börn (á aldrinum 0 til 13 ára) fengu Viracept í klínískum rannsóknum. Aukaverkanirnar sem komu fram hjá börnum voru svipaðar og hjá fullorðnum. Niðurgangur er sú aukaverkun sem algengast er að tilkynnt sé um hjá börnum. Aukaverkanirnar leiddu mjög sjaldan til þess að hætta yrði að taka Viracept.

## 5. HVERNIG GEYMA Á VIRACEPT

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Viracept eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða og öskju.
- Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum.

## 6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

### Hvað inniheldur Viracept

- Virka efnið í Viracept er nelfínávír. Hver tafla inniheldur 250 mg af nelfínávíri.
- Önnur innihaldsefni eru kalsíumsílikat, krosþóvíðón, magnesíumsterat, indígókarmín (E-132) sem duft, hýprómellósi og glýseról tríasetat.

### Útlit Viracept og pakkningastærðir

Viracept filmhúðaðar töflur fást í plastglösum með barnaöryggisloki úr plasti. Hvert glas inniheldur annaðhvort 270 eða 300 töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

### Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

**België/Belgique/Belgien**  
N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 515 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 25 72 00

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039811

**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 - 1 569 26 00

**Slovenska 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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.