

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VIRACEPT 50 mg/g geriamieji milteliai.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Buteliuke yra 144 g geriamųjų miltelių. Viename grame geriamųjų miltelių yra nelfinaviro mesilato, atitinkančio 50 mg nelfinaviro.

Pagalbinės medžiagos

- Sacharozės palmitatas – 10,0 mg viename grame geriamųjų miltelių. 10,0 mg sacharozės palmitato, kuris yra esteris, kai visiškai hidrolizintas teoriškai atitinka ne daugiau kaip 5,9 mg sacharozės.
- Aspartamas (E951) – 20,0 mg aspartamo viename grame geriamųjų miltelių.
- Kalis – 50,0 mg dvibazio kalio fosfato, atitinkančio 22,5 mg kalio viename grame geriamųjų miltelių.

Žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamieji milteliai.

Balti arba balkšvi amorfiniai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

VIRACEPT vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotiems suaugusiems ir paaugliams bei 3 metų ir vyresniems vaikams gydyti.

Pacientams, jau vartojusiems proteazės inhibitorių (PI), nelfinaviro pasirinkimas turi būti pagrįstas individualiu viruso atsparum tyrimu ir atsižvelgiant į ankstesnę gydymą.

Žr. 5.1 skyrių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą VIRACEPT turi pradėti ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis gydytojas.

VIRACEPT yra geriamasis vaistas, jį visada reikia vartoti valgant (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo kaip 13 metų pacientai. Suaugusiems ir paaugliams rekomenduojama skirti VIRACEPT 250 mg tabletes (žr. VIRACEPT 250 mg tablečių Preparato charakteristikų santrauką).

Rekomenduojama VIRACEPT 50 mg/g geriamųjų miltelių dozė pacientams, negalintiems gerti tablečių, yra po **1250 mg 2 kartus per parą arba po 750 mg 3 kartus per parą**. Visiems vyresniems kaip 13 metų pacientams reikia gerti po penkis nubrauktus mėlynus 5 g matavimo samtelius 2 kartus per parą **arba** po tris nubrauktus mėlynus 5 g matavimo samtelius 3 kartus per parą. 2 ir 3 kartus per parą vartojamo nelfinaviro veiksmingumas daugiausia lygintas gydant anksčiau proteazės inhibitorių nevartojusius pacientus (žr. 5.1 skyrių).

3–13 metų amžiaus pacientai. Vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra po **50–55 mg/kg 2 kartus per parą** arba po **25–35 mg/kg kūno svorio 3 kartus per parą**. Vaikams, sugebantiems nuryti tabletes, jas galima vartoti vietoje VIRACEPT geriamųjų miltelių (žr. VIRACEPT tablečių Preparato charakteristikų santrauką).

3–13 metų vaikams rekomenduojama VIRACEPT geriamųjų miltelių dozė, geriama **2 kartus per parą, nurodyta žemiau pateiktoje lentelėje (dozuojama baltu 1 g ar mėlynu 5 g samteliais).**

Reikia patarti pacientui, kad, samteliu matuodamas dozė, miltelių perteklių nubrauktų kito samtelio rankenėle.

Geriamųjų miltelių dozė, skiriama 2 kartus per parą 3–13 metų vaikams			
Paciento kūno svoris, kilogramais	Mėlynas samtelis 5 gramai	Baltas samtelis 1 gramas	Viena miltelių dozė, gramais
nuo 7,5 iki 8,5 kg	1	plius	3
nuo 8,5 iki 10,5 kg	2	-	-
nuo 10,5 iki 12 kg	2	plius	2
nuo 12 iki 14 kg	2	plius	4
nuo 14 iki 16 kg	3	plius	1
nuo 16 iki 18 kg	3	plius	3
nuo 18 iki 22 kg	4	plius	1
daugiau kaip 22 kg	5	-	-

3–13 metų vaikams rekomenduojama geriamųjų miltelių dozė, geriama **3 kartus per parą, nurodyta žemiau pateiktoje lentelėje (dozuojama baltu 1 g ar mėlynu 5 g samteliais).** Reikia patarti pacientui, kad, matuodamas samteliu dozė, miltelių perteklių nubrauktų kito samtelio rankenėle.

Geriamųjų miltelių dozė, skiriama 3 kartus per parą 3–13 metų vaikams			
Paciento kūno svoris, kilogramais	Mėlynas samtelis 5 gramai	Baltas samtelis 1 gramas	Viena miltelių dozė, gramais
nuo 7,5 iki 8,5 kg	1	-	-
nuo 8,5 iki 10,5 kg	1	plius	1
nuo 10,5 iki 12 kg	1	plius	2
nuo 12 iki 14 kg	1	plius	3
nuo 14 iki 16 kg	2	-	-
nuo 16 iki 18 kg	2	plius	1
nuo 18 iki 22 kg	2	plius	3
daugiau kaip 22 kg	3	-	-

Geriamuosius miltelius galima sumaišyti su nedideliu kiekiu vandens, pieno, pieno mišinio, sojos mišinio, sojos pieno, maisto papildų arba pudingo. Sumaišius reikia viską suvartoti, kad būtų gauta visa dozė. Jei mišinys nedelsiant nesuvartojamas, jį būtina laikyti šaldytuve, tačiau ne ilgiau kaip 6 valandas. VIRACEPT nerekomenduojama vartoti kartu su rūgščiu maistu ar sultimis (pvz., apelsinų ar obuolių sultimis, obuolių koše), kadangi mišinys gali būti kartaus skonio. VIRACEPT geriamųjų miltelių negalima maišyti su vandeniu jų originalioje talpykleje.

Inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumas. Specifinių duomenų apie ŽIV infekuotų asmenų gydymą nelfinaviru esant inkstų funkcijos nepakankamumui nėra, todėl specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.4 skyrių). Daugiausia nelfinaviro metabolizuojama kepenyse, kurios yra svarbiausias šio vaisto eliminacijos organas. Specifinių duomenų apie nelfinaviro vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams neužtenka, todėl specialių dozavimo rekomendacijų jiems pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, VIRACEPT skiriama atsargiai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su mažos terapinio veikimo platumos vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai, [pvz., terfenadinu, astemizolu, cisapridu, amjodaronu, chinidinu, pimozidu, triazokimu, geriamuoju midazolamu (apie atsargumo priemones vartojant midazolamą parenteriniu būdu žr. 4.5 skyrių), skalsių dariniais, lovastatinu ar simvastatinu, alfuzozinu ir plautinės arterinės hipertenzijos gydymui paskirtu sildenafiliu (apie sildenafilio ir kitų FDE-5 inhibitorių skyrimą erekcijos sutrikimų turintiems pacientams žiūrėkite 4.5 skyriuje)].

Stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., rifampicinas, fenobarbitalis ir karbamazepinas) sumažina nelfinaviro koncentraciją plazmoje.

Vartoti kartu su rifampicinu negalima dėl ekspozicijos nelfinavirui sumažėjimo.

Gydytojai neturi skirti stiprių CYP3A4 induktorių kartu su VIRACEPT, o turi apsvarstyti kitokią pasirinkimą, kai pacientas vartoja VIRACEPT (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant nelfinavirą negalima vartoti augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*), kadangi gali sumažėti nelfinaviro koncentracija plazmoje ir susilpnėti jo klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

VIRACEPT negalima skirti kartu su omeprazolu dėl ekspozicijos nelfinavirui ir aktyviu jo metabolitu M8 (tertbutilo hidroksinelfinaviru) sumažėjimo. Dėl to gali išnykti virusologinis atsakas ir atsirasti atsparumas VIRACEPT (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientui reikia paaiškinti, kad VIRACEPT neišgydo nuo ŽIV infekcijos. Vartojant šį vaistą, išlieka infekcinių ir kitokių su ŽIV infekcija siejamų susirgimų pavojus. Nenustatyta, kad VIRACEPT mažintų pavojų užkrėsti kitas žmones ŽIV lytiškai santykiuojant arba per kraują.

Imuninės reaktyvumo sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į be simptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Kepenų liga. Nelfinaviro saugumas ir efektyvumas neištirtas pacientams, turintiems žymių kepenų funkcijos sutrikimų. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B arba C ir gydytiems antiretrovirusinių vaistų deriniu, padidėja sunkių ir potencialiai mirtinų kepenų nepageidaujamų reiškinių rizika. Jei pacientas tuo pat metu gydomas nuo hepatito B arba C, susipažinkite su atitinkamų preparatų charakteristikų santraukomis.

Pacientus, kuriems anksčiau yra buvę kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, gydant antiretrovirusinių vaistų deriniu padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl juos reikia stebėti, taikant įprastą metodiką. Jei atsiranda kepenų ligos progresavimo požymių, reikia apsvarstyti, ar neverta laikinai arba visiškai nutraukti gydymo. Pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi,

gydymas nelfinaviru netirtas. Kadangi nėra tokių tyrimų, šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai, nes gali padidėti nelfinavirio koncentracija ir (arba) padaugėti kepenų fermentų. Pacientams, kurių kepenys yra pažeistos, kartu su VIRACEPT negalima skirti kolchicino.

Kaulų nekrozė. Nepaisant to, kad kaulų nekrozė sukelia daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų buvo, ypač pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga, ir (arba) tiems, kam ilgai buvo taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Inkstų funkcijos nepakankamumas. Kadangi nelfinaviras gausiai jungiasi su plazmos baltymais, mažai tikėtina, kad daug jo pasišalins atliekant hemodializę arba peritoninę dializę. Taigi gydant šiuos pacientus specialių atsargumo priemonių ar dozės koregavimo nereikia. Pacientams, kurių inkstai yra pažeisti, kartu su VIRACEPT negalima skirti kolchicino.

Cukrinis diabetas ir hiperglikemija. Aprašyta atvejų, kai proteazės inhibitorius vartojančių pacientams nustatyta hiperglikemija, diagnozuotas cukrinis diabetas ar pasunkėjo jau esantis cukrinis diabetas. Kai kuriais iš šių atvejų hiperglikemija buvo sunki ir kartais net susijusi su ketoacidoze. Daugeliui pacientų buvo sudėtingos sveikatos būklės, kai kurias iš jų reikėjo gydyti vaistais, galinčiais sukelti cukrinį diabetą arba hiperglikemiją.

Hemofilija. Aprašyta atvejų, kai hemofilija A ar hemofilija B sergantiems pacientams, vartojantiems proteazės inhibitorius, padažnėjo kraujavimas (taip pat atsirado savaiminės kraujosruvos odoje ir hemartrozės). Kai kuriems pacientams teko papildomai vartoti VIII faktorių. Daugiau kaip pusę aprašytų atvejų proteazės inhibitoriai buvo vartojami toliau arba jų vartojimas buvo nutrauktas tik laikinai. Nustatytas priežastinis ryšys tarp proteazės inhibitorių vartojimo ir šių sutrikimų, tačiau jo mechanizmas neištirtas. Hemofilija sergantiems pacientams reikia paaiškinti, kad, vartojant VIRACEPT, gali padažnėti kraujavimas.

Lipodistrofija. ŽIV pacientams, vartojantiems proteazės inhibitorius kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, persiskirsto kūno riebalai (pasireiškia įgyta lipodistrofija). Šio sutrikimo mechanizmas ir ilgalaikės pasekmės dar nežinomi. Spėjama, jog egzistuoja ryšys tarp lipomatozės, proteazių inhibitorių ir lipoatrofijos bei nukleozidų analogų – atvirkštinės transkriptazės inhibitorių. Pastebėta, kad didesnis lipodistrofijos pavojus priklauso nuo individualių faktorių, tokių kaip vyresnis amžius, bei su vaistu susijusių faktorių – ilgesnės gydymo antiretrovirusiniais vaistais trukmės bei su tuo susijusių metabolizmo sutrikimų. Klinikinio tyrimo metu reikia apžiūrėti, ar nėra riebalų persiskirstymo požymių. Reikia tirti lipidų ir gliukozės koncentraciją serume. Lipidų apykaitos sutrikimus reikia atitinkamai gydyti (žr. 4.8 skyrių).

FDE-5 inhibitoriai. VIRACEPT vartojantiems pacientams erekcijos sutrikimų gydymui sildenafilį, tadalafilį ar vardenafilį skirti reikia ypač atsargiai. Tikėtina, kad VIRACEPT vartojimas kartu su šiais vaistiniais preparatais padidins jų koncentracijas, o tai gali sąlygoti nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip hipotenzija, alpimas, matymo pokyčiai ar ilgesnė erekcija (žr. 4.5 skyrių). Jei sildenafilis yra paskirtas plaukinės arterinės hipertenzijos gydymui, VIRACEPT kartu su juo vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai (statinai). HMG-KoA reduktazės inhibitoriai gali sąveikauti su proteazės inhibitoriais ir padidinti miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, riziką. Proteazės inhibitorių skirti kartu su lovastatinu ar simvastatinu draudžiama. Kiti HMG-KoA reduktazės inhibitoriai taip pat gali sąveikauti su proteazės inhibitoriais, taigi, juos reikia skirti atsargiai..

Pagalbinės medžiagos. VIRACEPT geriamuosiuose milteliuose yra saldiklio aspartamo (E951). Aspartamas yra fenilalanino šaltinis, todėl asmenims, sergantiems fenilketonurija, gali būti netinkamas. VIRACEPT geriamuosiuose milteliuose yra kalio.

VIRACEPT geriamuosiuose milteliuose taip pat yra sacharozės. Pacientams, sergantiems retomis paveldimomis ligomis – fruktozės netoleravimu, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija ar sacharazės-izomaltazės stoka, šio vaisto vartoti negalima.

Daugiau informacijos apie pagalbines medžiagas pateikiama 2 ir 6.1 skyriuose.

Kartu su VIRACEPT skirti salmeterolio nerekomenduojama. Šis derinys gali padidinti su salmeterolio vartojimu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ar sinusinę tachikardiją, pavojų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nelfinavirą daugiausia metabolizuoja citochromo P450 izofermentai CYP3A4 ir CYP2C19 (žr. 5.2 skyrių). Be to, nelfinaviras slopina CYP 3A4. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, nėra tikėtina, kad terapinė nelfinaviro koncentracija slopintų kitus citochromo P450 izofermentus.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais. VIRACEPT skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 induktoriai arba, inhibitoriai ir (arba) substratai, reikia atsargiai. Juos skiriant kartu gali tekti koreguoti dozes (taip pat žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

CYP3A4 substratai. Draudžiama kartu vartoti toliau išvardytus vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A4 substratai bei pasižymi maža terapinio veikimo platuma: terfenadinas, astemizolas, cisapridas, amjodaronas, chinidinas, skalsių dariniai, pimozidas, geriamasis midazolamas, triazolamas, alfuzozinas ir plautinės arterinės hipertenzijos gydymui skiriamas sildenafilis (žr. 4.3 skyrių).

Manoma, kad kartu vartojant PI ir sildenafilį reikšmingai padidėja sildenafilio koncentracija ir gali sustiprėti su jo vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai, tarp jų hipotenzija, regėjimo sutrikimai bei priapizmas.

Gali reikėti mažinti dozę kitų CYP3A4 substratų ar apsvaistyti jų alternatyvas (1 lentelė).

Nelfinaviro vartojimas kartu su flutikazono propionatu gali padidinti flutikazono propionato koncentraciją kraujo plazmoje. Reikia apsvaistyti, ar nevertėtų paskirti vaistų, kurių nemetabolizuoja CYP3A4, pavyzdžiui, beklometazono.

Nelfinaviro vartojimas kartu su trazodonu gali padidinti trazodono koncentraciją kraujo plazmoje, todėl reikia apsvaistyti, ar nevertėtų sumažinti trazodono dozę.

Nelfinaviro vartojimas kartu su simvastatinu ar lovastatinu gali reikšmingai padidinti simvastatino ar lovastatino koncentraciją kraujo plazmoje todėl jų kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Reikia apsvaistyti, ar nevertėtų paskirti vaistų, kurie nėra CYP3A4 substratai, pvz., pravastatino ar fluvastatino. Kiti HMG-KoA reduktazės inhibitoriai taip pat gali sąveikauti su proteazės inhibitoriais, taigi, juos reikia skirti atsargiai.

Kartu su VIRACEPT skirti salmeterolio nerekomenduojama. Šis derinys gali padidinti su salmeterolio vartojimu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ar sinusinę tachikardiją, pavojų.

Vartojant kartu varfariną ir VIRACEPT gali pakisti varfarino koncentracija. Gydymo VIRACEPT metu, o ypač jo pradžioje, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. INR).

Metabolinių fermentų induktoriai. Stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, fenobarbitalis ar karbamazepinas) gali sumažinti nelfinaviro koncentraciją plazmoje, todėl juos kartu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, indukuojančiais CYP3A4, reikia atsargiai. Tikėtina, kad midazolamo koncentracija kraujo plazmoje bus reikšmingai didesnė midazolamą vartojant per burną, todėl šiuo būdu midazolamą kartu su nelfinaviru skirti draudžiama. Parenteraliai midazolamą skirti kartu su nelfinaviru galima intensyvios priežiūros skyriuose, kad būtų užtikrinta atidi klinikinės būklės stebėseną. Jei skiriama daugiau kaip viena midazolamo dozė, gali prireikti ją koreguoti (žr. 1 lentelę).

Metabolinių fermentų inhibitoriai. Nelfinavirą vartojant kartu su CYP2C19 inhibitoriais, pavyzdžiui, flukonazolu, fluoksetinu, paroksetinu, lansoprazolu, imipraminu, amitriptilinu ar diazepamu, galima tikėtis, jog sumažės nelfinaviro viršimas į jo svarbiausią aktyvų metabolitą M8 (*tert-butyl* hidroksinelfinavirą) bei padidės nelfinaviro kiekis plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių duomenų apie pacientus, gaunančius vieną ar kelis šiuos preparatus kartu su nelfinaviru, yra nedaug, tačiau, sprendžiant iš jų, nepanašu, jog egzistuočių kliniškai reikšmingas poveikis saugumui ir veiksmingumui. Vis dėlto tokio poveikio galimybės negalima visiškai atmesti.

Nelfinaviro ir tam tikrų medžiagų sąveika, kuri aprašo nelfinaviro poveikį šių kartu vartojamų medžiagų farmakokinetikai ir kitų kartu vartojamų vaistų poveikį nelfinaviro farmakokinetikai pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
NATI		
		Kliniškai reikšmingos sąveikos tarp nelfinaviro ir nukleozidų analogų nenustatyta. Šiuo metu nėra duomenų, rodančių, kad nedidelis zidovudino koncentracijos plazmoje sumažėjimas, kartu vartojant nelfinavirą, sustiprintų zidovudino poveikį CNS. Didanoziną rekomenduojama vartoti nevalgius, todėl VIRACEPT reikia gerti (valgant) arba po valandos po didanozino pavartojimo, arba daugiau kaip 2 valandos prieš jį vartojant.
Proteazės inhibitoriai		
Ritonaviro 500 mg vienkartinė dozė (Nelfinaviro 750 mg × 3 6 dienas) Ritonaviro 500 mg × 2 trys dozės (Nelfinaviro 750 mg vienkartinė dozė) Ritonaviro 100 mg arba 200 mg × 2 (Nelfinaviro 1250 mg × 2 rytais) Ritonaviro 100 mg arba 200 mg × 2 (Nelfinaviro 1250 mg × 2 vakarais)	Ritonaviro AUC ↔ Ritonaviro Cmax ↔ Nelfinaviro koncentracija netirta Ritonaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↓ 152 % Ritonaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 20 % M8 metabolito AUC ↑ 74 % Ritonaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 39 % M8 metabolito AUC ↑ 86 %	Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia Mažų ritonaviro dozių (100 mg arba 200 mg × 2) poveikio nelfinaviro ir M8 AUC reikšmingo skirtumo nebuvo. Klinikinė šių duomenų svarba nenustatyta
Indinaviro 800 mg vienkartinė dozė (Nelfinaviro 750 mg × 3 7 dienas) Indinaviro 800 mg kas 8 val. 7 dienas (Nelfinaviro 750 mg vienkartinė dozė)	Indinaviro AUC ↑ 51 % Indinaviro Cmax ↔ Nelfinaviro koncentracija netirta Indinaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 83 %	Indinaviro derinio su nelfinaviru saugumas nenustatytas

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
Sakvinaviro 1200 mg vienkartinė dozė (Nelfinaviro 750 mg × 3 4 dienas) Sakvinaviro 1200 mg × 3 (Nelfinaviro 750 mg vienkartinė dozė)	Sakvinaviro AUC ↑ 392 % Nelfinaviro koncentracija netirta Sakvinaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 30 %	
Amprenaviro 800 mg × 3 (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Amprenaviro AUC ↔ Amprenaviro C _{min} ↑ 189 % Nelfinaviro AUC ↔	Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia
Ne nukleozidų analogų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Efavireno 600 mg kasdien (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Efavireno AUC ↔ Nelfinaviro AUC ↓ 20 %	Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia
Delavirdino 400 mg × 3 (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Delavirdino AUC ↓ 31 % Nelfinaviro AUC ↑ 107 %	Derinio saugumas nenustatytas, derinys nerekomenduojamas
Nevirapinas		Kai nevirapinas vartojamas su nelfinaviru, dozės keisti nereikia
Vaistai nuo infekcijų		
Rifabutino 300 mg kasdien (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Rifabutino AUC ↑ 207 % Nelfinaviro AUC ↓ 32 %	Vartojant nelfinavirą po 750 mg × 3 arba 1250 mg × 2 kartu su rifabutinu būtina sumažinti pastarojo dozę iki 150 mg kasdien
Rifabutino 150 mg kasdien (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Rifabutino AUC ↑ 83 % Nelfinaviro AUC ↓ 23 %	Vartojant nelfinavirą po 750 mg × 3 arba 1250 mg × 2 kartu su rifabutinu būtina sumažinti pastarojo dozę iki 150 mg kasdien
Rifampicino 600 mg kasdien 7 dienas (Nelfinaviro 750 mg kas 8 val. 5–6 dienas)	Rifampicino koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↓ 32 %	Rifampicino vartoti kartu su nelfinaviru negalima
Ketokonazolas	Ketokonazolo koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 35 %	Vartojant nelfinavirą kartu su ketokonazolu, stipriai slopinančiu CYP3A, 35 % padidėjo nelfinaviro AUC plazmoje. Šis nelfinaviro koncentracijos pokytis kliniškai reikšmingu nelaikomas, todėl nelfinavirą vartojant kartu su ketokonazolu dozės koreguoti nereikia
Geriamieji kontraceptikai		
17α-etinilestradiolio 35 µg × 1 15 dienų (Nelfinaviro 750 mg kas 8 val. 7 dienas)	17α-etinilestradiolio AUC ↓ 47 % Nelfinaviro koncentracija netirta	Kontraceptikai, į kurių sudėtį įeina etinilestradiolio, kartu su nelfinaviru neturėtų būti vartojami. Reikėtų pasirinkti kitokias kontracepcijos priemones
Noretindrono 0,4 mg × 1 15 dienų (Nelfinaviro 750 mg kas 8 val. 7 dienas)	Noretindrono AUC ↓ 18 % Nelfinaviro koncentracija netirta	Kontraceptikai, į kurių sudėtį įeina noretindrono, kartu su nelfinaviru neturėtų būti vartojami. Reikėtų pasirinkti kitokias kontracepcijos priemones
HMG KoA reduktazės inhibitoriai (statinai)		
		Kadangi padidėjusi HMG KoA reduktazės inhibitorių koncentracija gali sukelti miopatiją, įskaitant rabdomiolizę, šiuos vaistus skirti kartu su nelfinaviru nerekomenduojama
Simvastatinas ar lovastatinas (Nelfinaviro 1250 mg × 2)	Simvastatino AUC ↑ 505 % Nelfinaviro AUC ↔ koncentracijos netirtos	Simvastatiną ar lovastatiną skirti kartu su nelfinaviru negalima (žiūrėkite kontraindikacijas)
Atorvastatino 10 mg × 1 (Nelfinaviro 1250 mg × 2)	Atorvastatino AUC ↑ 74 % Nelfinaviro AUC koncentracijos netirtos	Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A4. Vartojant nelfinavirą kartu su atorvastatinu reikia skirti mažiausią galimą pastarojo dozę

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
Pravastatinas, fluvastatinas, rozuvastatinas		Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nuo CYP3A4 nepriklauso, todėl jų sąveika su nelfinaviru nėra tikėtina. Jei kartu su nelfinaviru reikia gydyti HMG KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama vartoti pravastatiną arba fluvastatiną. Rozuvastatiną galima skirti su nelfinaviru, tačiau pacientus reikia stebėti.
Vaistai nuo traukulių		
Fenitoino 300 mg × 1 7 dienas (Nelfinaviro 1250 mg × 2 14 dienų)	Fenitoino AUC ↓ 29 % Laisvo fenitoino ↓ 28 %	Nelfinaviro dozės keisti nerekomenduojama. Nelfinaviras gali mažinti fenitoino AUC, todėl vartojant fenitoiną kartu su nelfinaviru reikia tirti fenitoino koncentraciją
Protonų siurblio inhibitoriai		
Omeprazolo 20 mg × 2 4 dienas 30 minučių prieš nelfinaviro vartojimą (Nelfinaviro 1250 mg × 2 4 dienas)	Omeprazolo koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↓ 36 % Nelfinaviro Cmax ↓ 37 % Nelfinaviro Cmin ↓ 39 % M8 metabolito AUC ↓ 92 % M8 metabolito Cmax ↓ 89 % M8 metabolito Cmin ↓ 75 %	Omeprazolas kartu su nelfinaviru neturi būti vartojamas. Kai, nepriklausimai nuo priežasties, skrandžio pH yra padidėjęs, nelfinaviro absorbcija gali sumažėti. Nelfinavira vartojant kartu su omeprazolu gali būti prarastas antivirusinis poveikis, todėl šių vaistų kartu vartoti negalima. Nelfinavirą reikia atsargiai vartoti su kitais protonų siurblio inhibitoriais
Raminamieji, nerimą mažinantys vaistai		
Midazolamas	Kartu vartojamų nelfinaviro ir benzodiazepinų sąveika netirta.	Midazolamą ekstensyviai metabolizuoja CYP3A4. Derinant jį su nelfinaviru, gali labai padidėti šio benzodiazepino koncentracija kraujyje. Remiantis kitų CYP3A4 inhibitorių poveikio tyrimų duomenimis, tikėtina, kad vartojant geriamųjų midazolamo preparatų, midazolamo koncentracija kraujo plazmoje bus daug didesnė. Todėl nelfinaviro kartu su geriamuoju midazolamu vartoti negalima. Jei nelfinaviras derinamas su parenteraliniu būdu vartojamu midazolamu, pastarojo reikia leisti intensyviosios terapijos (IT) arba panašiam skyriuje, kuriame būtų užtikrintas atidus klinikinis paciento stebėjimas ir tinkama gydytojo pagalba kvėpavimo slopinimo ir (arba) užsitęsios sedacijos atveju. Reikia patikslinti midazolamo dozavimą, ypač jeigu injekuojama daugiau negu viena jo dozė
H1 receptorių antagonistai, 5-HT agonistai		
Terfenadinas, astemizolas, cisapridas	Nelfinaviras didina terfenadino koncentraciją plazmoje. Tikriausiai sąveika su astemizolu ir cisapridu yra panaši.	Nelfinaviro negalima vartoti kartu su terfenadinu, astemizolu ar cisapridu, nes gali pasireikšti sunki ir (arba) pavojinga gyvybei širdies aritmija
Enantano receptorių antagonistai		
Bozentanas	Netirta. Bozentano ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti bozentano koncentraciją plazmoje	Skiriant kartu su nelfinaviru, reikia stebėti, kaip pacientas toleruoja bozentaną
Analgetikai		
Metadono 80 mg ± 21 mg × 1 > 1 mėnesį (Nelfinaviro 1250 mg × 2 8 dienas)	Metadono AUC ↓ 47 %	Atliekant šį tyrimą, nutraukimo simptomų nepasireiškė nė vienam tyrimo dalyviui, tačiau, atsižvelgiant į farmakokinetikos pokyčius, reikia manyti, kad kai kuriems šiuos vaistus kartu vartojantiems pacientams gali atsirasti nutraukimo simptomų ir tekti didinti metadono dozę. Kartu su nelfinaviru vartojamo metadono AUC gali

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
		būti sumažėjęs, todėl šiuos vaistus vartojant kartu gali reikėti didinti metadono dozę.
Inhaliuojamieji ar į nosį vartojami steroidai		
Flutikazonas	flutikazonas ↑	VIRACEPT vartojant kartu su flutikazono propionatu gali padidėti flutikazono propionato koncentracija plazmoje. Juos kartu skirti reikia atsargiai. Apsvarstyti galimus flutikazono propionato pakaitalus, kurių nemetabolizuoja CYP3A4, pvz., beklometazonas, ypač jei vartojama ilgai.
Antidepresantai		
Trazodonas	trazodonas ↑	Vartojant kartu trazodoną ir VIRACEPT gali padidėti trazodono koncentracija plazmoje. Suderinį reikia skirti atsargiai ir apsvarstyti mažesnės trazodono dozės skyrimą
FDE-5 inhibitoriai plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui		
Tadalafilis	Netirta. Tadalafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti tadalafilio koncentraciją plazmoje	VIRACEPT vartojančiam pacientui skirti tadalafilį plautinės arterinės hipertenzijos gydymui nerekomenduojama
Sildenafilis	Netirta. Sildenafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti sildenafilio koncentraciją plazmoje	Sildenafilį kartu su VIRACEPT skirti draudžiama (žr. kontraindikacijas)
FDE-5 inhibitoriai erekcijos sutrikimų (ES) gydymui		
Tadalafilis	Netirta. Tadalafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti tadalafilio koncentraciją plazmoje	Atidžiau stebėkite su padidėjusia ekspozicija tadalofilu susijusius nepageidaujamus reiškinius
Sildenafilis	Netirta. Sildenafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti sildenafilio koncentraciją plazmoje	Sildenafilio pradinė dozė turi neviršyti 25 mg per 48 val. Atidžiau stebėkite su padidėjusia ekspozicija sildenafiliu susijusius nepageidaujamus reiškinius
Vardenafilis	Netirta. Vardenafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti vardenafilio koncentraciją plazmoje	Atidžiau stebėkite su padidėjusia ekspozicija vardenafilu susijusius nepageidaujamus reiškinius.
Vaistiniai preparatai nuo perėjimo		
Kolchicinas	Netirta. Kolchicino ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti kolchicino koncentraciją plazmoje	Jeigu gydymas nelfinaviru yra būtinas pacientams, kurių inkstų ar kepenų veikla yra normali, rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę arba jo vartojimą laikinai nutraukti. Pacientams, kurių inkstų ar kepenų veikla yra pažeista, kolchiciną kartu su nelfinaviru skirti negalima (žr. 4.4 skyrių)
Augaliniai vaistiniai preparatai		
Jonažolė	Kartu vartojant jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatus, gali sumažėti nelfinaviro koncentracija plazmoje. Tai priklauso nuo jonažolės sukeliamos metabolizuojančių fermentų ir (arba) pernešančių baltymų indukcijos.	Augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, kartu su nelfinaviru vartoti negalima. Jei pacientas jau vartoja jonažolės preparatus, tai turi liautis juos vartojęs, reikia patikrinti virusų kiekį ir, jei įmanoma, nelfinaviro koncentraciją. Baigus vartoti jonažolės preparatus, nelfinaviro koncentracija gali padidėti, todėl jo dozę gali tekti koreguoti. Baigus vartoti jonažolės preparatus fermentus indukuojantis jų poveikis gali išlikti dar mažiausiai 2 savaites.

↑ Rodo padidėjimą, ↓ rodo sumažėjimą, ↔ rodo mažą pokytį (< 10 %)

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, duodant žiurkėms nelfinaviro tokiomis dozėmis, kad sisteminė ekspozicija būtų panaši į ekspoziciją, kai vartojamos klinikinės dozės, su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos nenustatyta. Klinikinio vartojimo nėščioms moterims patirties turima mažai. Nėštumo metu VIRACEPT reiktų skirti tik tuo atveju, jei galima nauda pateisins potencialų pavojų vaisiui.

ŽIV užsikrėtusioms motinoms patariama niekada nežindyti savo kūdikių ir taip apsaugoti juos nuo užsikrėtimo ŽIV. Nustatyta, kad nelfinaviro išsiskiria su žindančių žiurkių pienu. Duomenų apie nelfinaviro išsiskyrimą su moters pienu nėra. Moteris, kuriai skirta vartoti VIRACEPT, turi nustoti žindyti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

VIRACEPT gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba poveikis yra nereikšmingas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

VIRACEPT 250 mg tablečių vartojimo saugumas tirtas kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1300 pacientų, metu. Atliekant šiuos tyrimus, dauguma pacientų vartojo vien VIRACEPT po 750 mg 3 kartus per parą arba kartu su nukleozidų analogais, arba VIRACEPT po 1250 mg 2 kartus per parą kartu su nukleozidų analogais. Dažniausiai pastebėti šie bent galimai susiję su nelfinaviro vartojimu nepageidaujami reiškiniai (t. y., nepageidaujamos reakcijos): viduriavimas, šleikštulys ir bėrimas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo pastebėtos atliekant nelfinaviro klinikinius tyrimus

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios atliekant klinikinius tyrimus, pateikiamos 2 lentelėje. Į sąrašą įrašyti ir ryškūs laboratoriniai pokyčiai, pastebėti gydant nelfinaviru (48-ąją savaitę).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų ir žymių laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis II ir III fazės klinikinių tyrimų metu (labai dažnos ($\geq 10\%$), dažnos ($\geq 1\%$ ir $< 10\%$))

Organų sistema	Nepageidaujamos reakcijos
Reakcijos dažnis	2 ir 4 laipsnio
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Bet kurio laipsnio
Labai dažni	Viduriavimas
Dažni	Šleikštulys, pilvo pūtimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni	Bėrimas
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	Padidėjęs alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės aktyvumas, neutropenija, padidėjusi kraujo kreatinfosfokinazės koncentracija, sumažėjęs neutrofilų skaičius

Vaikai ir naujagimiai

Atliekant vaikų gydymo tyrimus (tyrimai 524, 556, PACTG 377/725 ir PENTA-7), kurių trukmė buvo iki 96 savaičių, nelfinaviru gydyta iš viso apie 400 pacientų. Nepageidaujamų reakcijų pobūdis, pastebėtas atliekant vaikų klinikinius tyrimus, buvo panašus į suaugusiųjų. Dažniausiai užregistruotas nepageidaujamas reiškinys gydant vaikus buvo viduriavimas. Neutropenija ar leukopenija buvo dažniausiai pastebėtas laboratorinis nenormalumas. Šių tyrimų metu iš viso mažiau negu 13 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių.

Nelfinaviro vartojimo po rinkodaros teisės suteikimo patirtis

Sunkios ir nesunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta spontaninių pranešimų po rinkodaros teisės suteikimo (kai nelfinaviras buvo vartojamas kaip vienintelis proteazės inhibitorius arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais), nepaminėtos anksčiau 4.8 skyriuje ir kurių priežastinio ryšio su nelfinaviro vartojimu negalima paneigti, yra išvardytos toliau. Kadangi tai spontaninių pranešimų duomenys, nepageidaujamų reakcijų dažnis nėra patvirtintas.

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni ($\geq 0,1\%$ – $\leq 1\%$): padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant bronchų spazmą, karščiavimą, niežulį, veido edemą ir bėrimą (makulopapulinį arba pūslinį dermatitą).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni ir reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 1\%$): sudėtinis antiretrovirusinis ŽIV infekcija sergančių ligonių gydymas yra susijęs su kūno riebalų persiskirstymu (įgytąja lipodistrofija), įskaitant periferinių ir veido poodinių riebalų išnykimą, pilvo ir vidaus organų riebalų padaugėjimą, krūtų hipertrofiją ir nugaros bei kaklo riebalų sankaupą (lipohipertrofiją, jaučio kuprą).

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): naujai atsiradęs arba pasunkėjęs esamas cukrinis diabetas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Nedažni ($\geq 0,1\%$ – $\leq 1\%$): vėmimas, pankreatitas ar padidėjęs amilazės aktyvumas.

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): pilvo pūtimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): hepatitas, kepenų fermentų padaugėjimas ir gelta, vartojant nelfinavirą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): pacientams, vartojantiems PI ypač kartu su nukleozidų analogais, buvo kraujo kreatinfosfokinazės koncentracijos padidėjimas, mialgijos, miozito ir rabdomiolizės atvejų.

Kraujagyslių sutrikimai

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): padažnėjęs savaiminis kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti ($\leq 0,01\%$), įskaitant pavienius atvejus: daugiaformė eritema.

Vaikų populiacija

Vartojant vaistą po rinkodaros teisės suteikimo, gauta pranešimų apie papildomas toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas: hipertrigliceridemiją, anemiją, pieno rūgšties koncentracijos padidėjimą kraujyje ir pneumoniją. Kadangi šie duomenys gauti iš savanoriškų pranešimų, šių nepageidaujamų reakcijų dažnis nėra žinomas.

Yra pranešimų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Gydant antiretrovirusinių vaistų deriniais pasireiškė metabolizmo sutrikimų, pvz., kraujo trigliceridų, kraujo cholesterolio padaugėjimas, atsparumas insulinui, hiperglikemija ir hiperlaktemija. Šių sutrikimų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegimo reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Šių sutrikimų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Ūminio VIRACEPT perdozavimo žmonėms patirties yra nedaug. Specifinio priešnuodžio perdozavus nelfinavirą nėra. Prireikus sukeliamas vėmimas, plaunamas skrandis ir duodama gerti aktyvintos anglies, kad pasišalintų nesirezorbuojantį nelfinavirą. Didelė nelfinavirą molekulų dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, todėl vargu, ar dializė reikšminga šalinant šį vaistą.

Teoriškai, perdozavus nelfinavirą, elektrokardiogramoje turėtų pailgėti QT intervalas (žr. 5.3 skyrių). Perdozavus vaistą reikia atidžiai stebėti pacientų būklę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai, ATC kodas – J05AC04.

Veikimo mechanizmas. ŽIV proteazė yra fermentas, reikalingas pirmtakinių virusinių poliproteinų skaidymui į atskirus baltymus, kurių randama infekuoti galinčiuose ŽIV (šių virusinių poliproteinų skaidymas yra būtinas, kad subręstų galintis infekuoti ŽIV). Nelfinaviras laikinai prisijungia prie ŽIV proteazės aktyviojo centro ir neleidžia atskelti poliproteinų, todėl formuojasi nesubrendusios ir negalinčios infekuoti viruso dalelės.

Antivirusinis aktyvumas in vitro. Nelfinavirą antivirusinis aktyvumas *in vitro* įrodytas tyrimais su ūminės ir lėtinės ŽIV infekcijos modeliais, naudojant limfoblastoidinių ląstelių linijas, periferinio kraujo limfocitus ir monocitus (makrofagus). Nustatyta, kad nelfinaviras veikia platų laboratorinių kamienų ir iš pacientų išskirtų ŽIV-1 spektrą bei ŽIV-2 kamieną ROD. Nelfinavirą koncentracija, veikianti 95 % kamienų, buvo 7 - 111 nM (vidurkis – 58 nM). Nustatyta, kad vartojant nelfinavirą kartu su atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (zidovudinu (ZDV), lamivudinu (3TC), didanozinu (ddI), zalcitabinu (ddC), stavudinu (d4T), pasirodė sinerginis poveikis ŽIV, o citotoksinis poveikis nesustiprėjo.

Atsparumas. Virusai gali išvengti nelfinavirą poveikio įvykus virusų proteazių mutacijoms aminorūgščių 30, 88 ir 90 padėtyse.

In vitro. Buvo atrinkta ŽIV izoliatai, kurių jautrumas nelfinavirui sumažėjęs. Klinikinių tyrimų metu, laikotarpyje nuo 8 iki 82 savaitės atrinktų pacientų, gydytų tik nelfinaviru arba kartu su atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, ŽIV izoliatai buvo stebimi dėl fenotipinių (n=19) ir genotipinių (n=195, 157 iš kurių buvo tiriami) pokyčių. Viena ar daugiau viruso proteazės mutacijų aminorūgščių pozicijose 30, 33, 36, 41, 71, 77 ir 88 buvo stebėta daugiau nei 10 % pacientų, kurių ŽIV izoliatai buvo tiriami. Iš 19 pacientų, kurių klinikiniai ŽIV izoliatai buvo analizuojami ir fenotipiškai, ir genotipiškai, 9 pacientų izoliatų jautrumas nelfinavirui *in vitro* buvo sumažėjęs (nuo 5 iki 93 kartų). Visų 9 pacientų izoliatuose buvo viena ar daugiau viruso proteazės geno mutacijų. Paaiškėjo, kad dažniausiai keičiasi 30-ojoje pozicijoje esanti aminorūgštis.

Kryžminis atsparumas in vitro. ŽIV izoliatų, gautų iš 5 pacientų, gydytų nelfinaviru, jautrumas šiam vaistui *in vitro* buvo nuo 5 iki 93 kartų mažesnis, nei gydymo pradžioje, tačiau jautrumas indinavirui, ritonavirui ar amprenavirui *in vitro* nesumažėjo. Atvirkščiai, gydant ritonaviru 6 iš 7 klinikinių izoliatų, kurių jautrumas ritonavirui *in vitro* buvo sumažėjęs (nuo 8 iki 113 kartų), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat pademonstravo sumažėjusį jautrumą nelfinavirui (nuo 5 iki 40 kartų). ŽIV izoliatas, gautas iš paciento, gydyto sakvinaviru, buvo 7 kartus mažiau jautrus sakvinavirui, tačiau jo jautrumas nelfinavirui nesumažėjo. Kryžminio atsparumo nelfinavirui ir atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams nereikėtų tikėtis, kadangi šie vaistai veikia skirtingus fermentus. Penki klinikiniai izoliatai, kurių jautrumas zidovudinui, lamivudinui ar nevirapinui yra sumažėjęs, buvo jautrūs nelfinavirui *in vitro*.

In vivo. Pacientų, gydytų vien nelfinaviru arba nelfinaviru kartu su zidovudinu ir lamivudinu ar stavudinu, bendrasis galimų įvertinti virusų izoliatų (n=157) proteazių D30N mutacijų dažnis buvo 54,8 %. Bendrasis kitų mutacijų, susijusių su pirminiu PI atsparumu, dažnis L90M pasikeitimo atžvilgiu buvo 9,6 %, o pasikeitimų 48, 82 ir 84 padėtyse nepastebėta.

Klinikiniai farmakodinamikos duomenys. Vartojant nelfinavirą monoterapijai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, sumažėja virusų kiekis ir padidėja CD4 ląstelių skaičius ŽIV-1 serologiškai teigiamų pacientų kraujyje. ŽIV RNR kiekio sumažėjimas nelfinavirą monoterapijai vartojusiems pacientams buvo mažesnio laipsnio ir trumpesnis. Monoterapijai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais vartojamo nelfinaviro poveikis ligos aktyvumo biologiniams žymekliams, CD4 ląstelių skaičiui ir virusinės RNR kiekiui, tirtas kelių tyrimų, kuriuose dalyvavo ŽIV-1 infekuoti pacientai, metu.

Vaisto vartojimo du kartus per parą efektyvumas buvo palygintas su VIRACEPT 250 mg tablečių vartojimo tris kartus per parą efektyvumu, skiriant jį pacientams, negydytiems proteazės inhibitoriais. Atsitiktinio atviro tyrimo metu lygintas ŽIV RNR kiekio sumažėjimas, kurį anksčiau proteazės inhibitorių nevartojusiems pacientams sukelia nelfinaviras, vartojamas po 1250 mg 2 kartus per parą ar po 750 mg 3 kartus per parą kartu su stavudinu, po 30-40 mg 2 kartus per parą, ir amavudinu, po 150 mg 2 kartus per parą.

Dalis pacientų, kuriems 48-ą savaitę nustatytas mažesnis už įmanomą suskaičiuoti ŽIV RNR kiekis (jautriu ir ultrajautriu tyrimu)				
Tyrimas	Analizė	VIRACEPT 2 kartus per parą (%)	VIRACEPT 3 kartus per parą (%)	95 % pasikliaut inasis intervalas
Jautrus	Tyrimo duomenys	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	PAD	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	KG (NB=N)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrajautrus	Tyrimo duomenys	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	PAD	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	KG (NB=N)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

PAD – paskutinės analizės duomenys.

KG – ketinimas gydyti

NB=N – nebaigtas gydymas=nesėkmė

Vartojant nelfinavirą 2 kartus per parą plazmoje susidarė reikšmingai didesnė didžiausia nelfinaviro koncentracija, lyginant su tuo, kuri susidarė vartojant jį 3 kartus per parą. Kitų nelfinaviro farmakokinetikos rodiklių skirtumai buvo maži ir statistiškai nereikšmingi, jie neparodė vienos šio vaisto vartojimo tvarkos pranašumo prieš kitą. 542 tyrimas, kurio dauguma dalyvių anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų, statistiškai reikšmingo 2 ir 3 kartus per parą vartojamo nelfinaviro veiksmingumo skirtumo neparodė, tačiau šių duomenų reikšmė antiretrovirusinių vaistų anksčiau vartojusiems pacientams nežinoma.

Tyrimo metu 297 ŽIV-1 serologiškai teigiami pacientai vartojo zidovudiną ir lamivudiną kartu su nelfinaviru (dviem skirtingomis dozėmis) arba tik zidovudiną ir lamivudiną. Iki tyrimo vidutinis CD4 ląstelių skaičius buvo 288 ląstelės/mm³, vidutinė ŽIV RNR koncentracija plazmoje – 5,21 log¹⁰ (t.y. 156394 kopijų/ml). Vidutinis ŽIV RNR koncentracijos plazmoje sumažėjimas, po 24 savaičių PGR (polimerazės grandinės reakcijos) tyrimu (jautrumo riba < 400 kopijų/ml) nustatytas pacientams, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusiems po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą, buvo 2,33 log¹⁰, vartojusiems tik zidovudiną ir lamivudiną – 1,34 log¹⁰. Po 24 savaičių ŽIV RNR koncentracija buvo mažesnė už įmanomą nustatyti šiuo tyrimu (< 400 kopijų/ml) plazmoje 81 % pacientų, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusių po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą bei 8 % pacientų, vartojusių tik zidovudiną ir lamivudiną. Po 24 savaičių vidutinis CD4 ląstelių skaičius pacientų, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusių po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą, kraujyje buvo padidėjęs 150 ląstelių/mm³, vartojusių tik zidovudiną ir lamivudiną – 95 ląstelės/mm³. Po 48 savaičių maždaug 75 % pacientų, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusių po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą, plazmoje ŽIV RNR koncentracija išliko mažesnė negu įmanoma nustatyti minėtu tyrimu.

(< 400 kopijų/ml). Šios grupės pacientams vidutinis po 48 savaitių nustatytas CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas buvo 198 ląstelės/mm³.

Reikšmingų nelfinaviro saugumo ir toleravimo skirtumų, jį vartojant 2 ir 3 kartus per parą, nenustatyta. Abiejose grupėse įvairaus intensyvumo nepageidaujamų poveikių patyrusių pacientų procentas buvo vienodas (nuo kartu vartotų vaistų nepriklausė).

Kai kuriuos ŽIV-1 proteazės inhibitorius daugiausia metabolizuoja CYP3A4. Jų koncentracijos lygį plazmoje galima padidinti nedidelėmis dozėmis kartu vartojant CYP3A4 metabolizmo inhibitorių ritonavirą. Pagal gydymo kai kuriais proteazių inhibitoriais (kurie yra minėtos sąveikos veiksniai) paradigmas, tam, kad padidinti proteazių inhibitorių lygį plazmoje bei optimizuoti antivirusinį efektą mažomis dozėmis kartu reikia vartoti ritonavirą („skatinimas“). Nelfinaviro (daugiausia jį metabolizuoja CYP2C19 ir tik nedidelę dalį CYP3A4), kuomet kartu su juo vartojamas ritonaviras, koncentracija plazmoje padidėja tik nežymiai, todėl kartu su nelfinaviru skirti mažų ritonaviro dozių nereikia. Nelfinaviro (neskatinamo) ir ritonaviru skatinamų proteazės inhibitorių saugumas ir veiksmingumas buvo palygintas dviejuose tyrimuose, minėtus inhibitorius kombinuojant su kitais antivirusiniais preparatais.

M98-863 yra dvigubai aklas, atsitiktinai parinktų ir prieš tai negydytų 653 pacientų tyrimas, kuriuo lyginamas poveikis nelfinaviro (750 mg tris kartus per parą, n=327) ir lopinaviro/ritonaviro (400/100 mg du kartus per parą, n=326), kiekvieną jų skiriant kartu su lamivudinu (150 mg du kartus per parą) ir stavudinu (40 mg du kartus per parą). Nelfinaviru ir lopinaviru/ritonaviru gydytų pacientų grupėse, ŽIV-1 RNR pradinio taško mediana buvo atitinkamai 4,98 log¹⁰ kopijų/ml ir 5,01 log¹⁰ kopijų/ml. CD4+ ląstelių skaičiaus pradinio taško mediana abiejose grupėse buvo 232 ląstelės/mm³. 48 gydymo savaitę, 63 % nelfinaviro ir 75 % lopinaviro/ritonaviro grupių pacientų, turėjo < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR. Tuo tarpu 52 % nelfinaviro ir 67 % lopinaviro/ritonaviro pacientų turėjo < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR (įtraukti visi pacientai, kuriuos iš pradžių buvo ketinama gydyti [*Intent-To-Treat* analizė]; atkritimas arba gydymo nutraukimas buvo prilygintas nesėkmei). Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas, lyginant su pradinio lygiu, nelfinaviro ir lopinaviro/ritonaviro grupėse 48 savaitę buvo atitinkamai 195 ląstelės/mm³ ir 207 ląstelės/mm³. Lyginant su nelfinaviro grupe, statistiškai žymiai didesnėje lopinaviro/ritonaviro grupės dalyje, pacientų ŽIV-1 RNR koncentracija po 48 gydymo savaitių buvo < 50 kopijų/ml.

APV30002 yra atviras, atsitiktinai parinktų, prieš tai negydytų 649 pacientų su pažengusia liga tyrimas, kuriuo yra lyginamas poveikis fosamprenaviro/ritonaviro (1400 mg/200 mg kartą per parą, n=322) ir nelfinaviro (1250 mg du kartus per parą, n=327), kiekvieną jų skiriant kartu su lamivudinu (150 mg du kartus per parą) ir atakaviru (300 mg du kartus per parą). ŽIV-1 RNR pradinio taško mediana abiejose pacientų grupėse buvo 4,8 log¹⁰ kopijų/ml. CD4+ ląstelių skaičiaus pradinio taško mediana nelfinaviro ir fosamprenaviro/ritonaviro grupėse buvo atitinkamai 177 ir 166 x10⁶ ląstelių/l. 48 gydymo savaitę, 68 % pacientų, gydytų nelfinaviro grupėje, ir 69 % pacientų, gydytų fosamprenaviro/ritonaviro grupėje, būklės pablogėjimas nebuvo nustatytas ir jų plazmoje buvo < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR. Tuo tarpu nelfinaviro grupėje 53 % pacientų ir fosamprenaviro/ritonaviro grupėje 55 % pacientų turėjo < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR (*intent-to-treat* analizė; atkritimas arba gydymo nutraukimas buvo prilygintas nesėkmei). Po 48 savaitių nelfinaviro ir fosamprenaviro/ritonaviro grupėse vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas buvo atitinkamai 207 ląstelės/mm³ ir 203 ląstelės/mm³. Nelfinaviro grupėje (17 %), daugiau pacientų nei fosamprenaviro/ritonaviro grupėje (7 %), patyrė virusologinę nesėkmę. Dėl gydymo NAATI pasireiškiantis atsparumas fosamprenaviro/ritonaviro atveju pasitaikė žymiai rečiau nei nelfinaviro atveju (13 % prieš 57 %; p<0,001).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nelfinaviro farmakokinetika tirta sveikų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų organizme. Reikšmingų farmakokinetikos sveikų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų organizme skirtumų nenustatyta.

Absorbcija. Išgėrus vieną 500-750 mg dozę (2-3 tabletes po 250 mg) arba kartotines dozes valgant, didžiausia nelfinaviro koncentracija plazmoje paprastai susidaro po 2-4 valandų.

Nelfinavirą vartojant po 750 mg kas 8 val. 28 dienas (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai), vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo 3–4 $\mu\text{g/ml}$, mažiausia, t. y., prieš geriant kitą dozę – 1–3 $\mu\text{g/ml}$. Pastebėta, kad didinant vienkartinę nelfinaviro dozę, koncentracija plazmoje neproporcingai padidėja, tačiau vartojant šį vaistą kartotinėmis dozėmis, to nepastebėta.

Tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV teigiami pacientai, metu lyginta nelfinaviro farmakokinetika 28 dienas geriant šį vaistą po 1250 mg 2 kartus per parą ir po 750 mg – 3 kartus per parą. 10 pacientų, vartojusių VIRACEPT 2 kartus per parą, plazmoje nelfinaviro C_{max} buvo $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$, mažiausioji ryte – $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$, mažiausioji vakare – $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. 11 pacientų, vartojusių VIRACEPT 3 kartus per parą, plazmoje didžiausia nelfinaviro koncentracija (C_{max}) buvo $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$, mažiausioji ryte – $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$, mažiausioji vakare – $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Skirtumas tarp mažiausios nelfinaviro koncentracijos ryte ir po pietų arba vakare taip pat nustatytas sveikų savanorių plazmoje, kurie vartojo šį vaistą 3 ir 2 kartus per parą tiksliais, atitinkamai 8 val. ir 12 val., intervalais.

2 ir 3 kartus per parą vartojamo nelfinaviro farmakokinetika yra panaši. Pacientų nelfinaviro AUC_{0-24} , vartojant 1250 mg du kartus per parą, buvo $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ ($n = 10$), o vartojant 750 mg tris kartus per parą – $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ ($n = 11$). Abiem atvejais visą vaisto vartojimo intervalą minimali jo ekspozicija išlieka bent 20 kartų didesnė už vidutinę IC_{95} . *In vitro* gautų duomenų reikšmė vaisto stiprumui ir klinikiniam rezultatui nežinoma. Pastebėta, kad didinant vienkartinę nelfinaviro dozę, koncentracija plazmoje neproporcingai padidėja, tačiau vartojant šį vaistą kartotinėmis dozėmis, to nepastebėta.

VIRACEPT absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

Maisto įtaka išgerto vaisto absorbcijai

Maistas didina ekspoziciją nelfinaviru ir mažina nelfinaviro farmakokinetikos svyravimus, palyginti su būkle nevalgius. Vieno tyrimo metu sveiki savanoriai pavartojo VIRACEPT 250 mg tablečių vienkartinę 1250 mg dozę (5 tabletes) nevalgę arba pavalgę (tris skirtingo kaloringumo ir skirtingo riebumo patiekalus). Kito tyrimo metu sveiki savanoriai pavartojo vienkartinę 1250 mg VIRACEPT dozę (5 tabletes po 250 mg) nevalgę arba pavalgę (du skirtingo riebumo patiekalus). Šių dviejų tyrimų rezultatai pateikiami toliau.

Nelfinaviro AUC , C_{max} ir T_{max} padidėjimas išgėrus 1250 mg VIRACEPT (5×250 mg tablečių) dozę pavalgiusių tiriamųjų organizme, lyginant su nevalgiusiais tiriamaisiais

Kkal kiekis	Riebalų %	Tiriamųjų skaičius	Kiek kartų padidėjo AUC	Kiek kartų padidėjo C_{max}	T_{max} pailgėjimas (val.)
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

Nelfinaviro AUC , C_{max} ir T_{max} padidėjimas išgėrus 1250 mg VIRACEPT (5×250 mg tablečių) dozę pavalgiusių neriebaus (20 %) ir riebaus (50 %) maisto tiriamųjų organizme, lyginant su nevalgiusiais tiriamaisiais

Kkal kiekis	Riebalų %	Tiriamųjų skaičius	Kiek kartų padidėjo AUC	Kiek kartų padidėjo C_{max}	T_{max} pailgėjimas (val.)
500	20	$n = 22$	3,1	2,5	1,8
500	50	$n = 22$	5,1	3,8	2,1

Ekspoziciją nelfinaviru galima padidinti didinant kartu su VIRACEPT vartojamo maisto kaloringumą arba riebumą.

Pasiskirstymas. Daug nelfinaviro serume susijungia su baltymais ($\geq 98\%$). Apskaičiuotasis pasiskirstymo tūris gyvūnų ir žmonių organizmuose (2-7 l/kg) yra didesnis už bendrą juose esančio vandens tūrį, o tai rodytų, kad daug nelfinaviro patenka į audinius.

Metabolizmas. Tyrimų *in vitro* duomenimis, nelfinavirą metabolizuoja daug citochromo P450 izoformų, įskaitant: CYP3A, CYP2C19/C9 ir CYP2D6. Plazmoje rastas vienas pagrindinis ir keli antraeiliai oksidacijos metu susidarę metabolitai. Pagrindinio oksidacijos metu susidariusio metabolito M8 (*tert-butyl* hidroksinelfinaviro) antivirusinis aktyvumas *in vitro* yra toks pat kaip nepakitusio nelfinaviro; jo susidarymą katalizuoja polimorfinis citochromas CYP2C19. Paaiškėjo, kad tolesnį M8 skaidymą katalizuoja CYP3A4. Asmenų, kurių CYP2C19 aktyvumas normalus, šio metabolito koncentracija plazmoje sudaro maždaug 25 % suminės su nelfinaviru susijusių medžiagų koncentracijos. Manoma, kad asmenų, kurių CYP2C19 aktyvumas nedidelis, arba pacientų, kartu gydymų stipriais CYP2C19 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių), nelfinaviro koncentracija kraujyje turėtų būti padidėjusi, o *tert-butyl* hidroksinelfinaviro koncentracija – nedidelė arba jos neįmanoma išmatuoti.

Eliminacija. Geriamojo nelfinaviro klirensas, išgėrus vieną dozę (24-33 l/val.) ir vartojant šį vaistą kartotinėmis dozėmis (26-61 l/val.), rodo vidutinį arba didelį kepenų biologinį prieinamumą. Nelfinaviro galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje paprastai būna 3-5 val. Didžioji radioaktyvumo dalis (87 %), išgėrus 750 mg ^{14}C žymėto nelfinaviro, randama išmatose. 22 % išmatose randamo radioaktyvumo yra susiję su nelfinaviru, 78 % – su daugeliu oksidacijos metu susidariusių metabolitų. Šlapime buvo rasta tik 1-2 % vaisto dozės, kurių didžiąją dalį sudarė nepakitęs nelfinaviras.

Specialių pacientų grupių farmakokinetika

Vaikai

2-13 metų vaikų organizme geriamojo nelfinaviro klirensas yra maždaug 2-3 kartus didesnis negu suaugusiųjų (skirtingų vaikų organizme gerokai skiriasi). Skiriant VIRACEPT geriamųjų miltelių arba tablečių po maždaug 25-30 mg/kg 3 kartus per parą dozę su maistu, plazmoje susidaro panaši pusiausvyrinė nelfinaviro koncentracija į suaugusiųjų, vartojančių po 750 mg šio vaisto 3 kartus per parą.

Nelfinaviro farmakokinetika tirta penkių klinikinių tyrimų su vaikais nuo gimimo iki 13 metų amžiaus metu. VIRACEPT buvo duodamas tris arba du kartus per parą su maistu arba įprastų valgymų metu. Dozavimas ir susijusios AUC ir C_{max} reikšmės pateikiamos toliau.

Nelfinaviro pusiausvyrinė AUC₂₄, tiriant vaikus

Protokolo nr.	Dozavimas ¹	N ²	Amžius	Kartu su Viracept valgytas maistas	AUC ₂₄ (mg×val./l) Aritmetinis vidurkis ± SN
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg triskart per parą	14	2-13 metų	Milteliai vartoti kartu su pienu, pieno mišiniu, pudingu ar vandeniu kaip lengvo maisto dalis. Tabletės vartotos kartu su lengvu maistu	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg dukart per parą	6	3-11 metų	Kartu su maistu	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg triskart per parą	4	2-9 mėnesių	Kartu su pienu	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg dukart per parą	12	2-9 mėnesių	Kartu su pienu	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg dukart per parą	10	6 savaičių	Milteliai vartoti kartu su vandeniu, pienu, pieno mišiniu, sojos mišiniu, sojos pienu, pudingu ar maisto papildais	44,1 ± 27,4
			1 savaitės		45,8 ± 32,1

¹ Dozė pagal protokolą (faktinės dozės ribos)

² N – asmenų, kurių farmakokinetikos tyrimo rezultatus buvo galima įvertinti, skaičius
C_{min} duomenys lentelėje nepateikti, nes jie visuose tyrimuose jie nustatyti

Taip pat turimi 86 pacientų (nuo 2 iki 12 metų), gavusių VIRACEPT po 25–35 mg/kg triskart per parą, farmakokinetikos duomenys buvo gauti atliekant klinikinį tyrimą AG1343-556. Jo metu gauti farmakokinetikos duomenys svyravo labiau negu atliekant kitus tyrimus su vaikais. AUC₂₄ 95 % pasikliautinis intervalas svyravo nuo 9 iki 121 mg×val./l.

Apskritai, VIRACEPT vartojimas gydant vaikus yra susijęs su labai įvairia vaisto ekspozicija. Šio didelio įvairumo priežastis nėra žinoma, tačiau ji gali priklausyti nuo sergančių vaikų nepastovaus maisto vartojimo.

Senyvi asmenys

Duomenų apie nelfinaviro farmakokinetiką senyvų pacientų organizme nėra.

Kepenų veiklos sutrikimas

Kartotinių nelfinaviro dozių farmakokinetika ŽIV infekuotų pacientų, kuriems buvo kepenų veiklos nepakankamumas, organizme nebuvo tirta.

Nelfinaviro farmakokinetika tirta vieną 750 mg dozę išgėrusių kepenų nepakankamumu sergančių pacientų ir sveikų savanorių organizme. Pacientų, sergančių A, B arba C klasės pagal *Child-Turcotte* klasifikaciją kepenų funkcijos nepakankamumu, plazmoje nelfinaviro AUC buvo 49-69 % didesnis negu sveikų savanorių. Remiantis šio tyrimo duomenimis, specialaus nelfinaviro dozavimo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams rekomenduoti negalima.

Antrame klinikiniame tyrime buvo vertinta nelfinaviro (vartoto po 1250 mg dukart per parą 2 savaites) pusiausvyrinė farmakokinetika, tiriant suaugusius ŽIV serologiškai neigiamus tiriamuosius, kuriems

buvo lengvas (pagal *Child-Pugh A*; $n = 6$) arba vidutinio sunkumo (pagal *Child-Pugh B*; $n = 6$) kepenų veiklos sutrikimas. Lyginant su kontrolinės grupės tiriamaisiais, kurių kepenų veikla buvo normali, pacientų, kurių kepenų veikla buvo lengvai sutrikusi, nelfinaviro AUC ir C_{max} reikšmingai nesiskyrė, o tiriamųjų, kurių kepenų veikla buvo vidutiniškai sutrikusi, minėti rodmenys buvo atitinkamai 62 % ir 22 % didesni.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų *in vitro* metu klonuoti žmogaus kalio kanalai (hERG) buvo slopinami didelėmis nelfinaviro ir jo veiklaus metabolito M8 koncentracijomis. hERG kalio kanalai buvo užblokuoti, kai nelfinaviro ir M8 koncentracijos buvo 20 %, tai yra atitinkamai nuo keturių iki penkių kartų bei septyniasdešimt kartų daugiau, nei vidutinė terapinė dozė. Beje, duodant panašias dozes šunims ar eksperimentuojant su izoliuotu širdies audiniu elektrokardiogramoje nestebėta QT intervalo pailgėjimo. Klinikinių tyrimų *in vitro* duomenų reikšmė nėra aiški, nors remiantis duomenimis apie produktus, kurie ilgina QT intervalą, hERG kalio kanalų blokavimas daugiau nei 20 % gali turėti klinikinę reikšmę. Todėl perdozavus vaisto, reikėtų pagalvoti apie QT intervalo pailgėjimo galimybę (žr. 4.9 skyių).

Ūminis ir lėtinis toksinis poveikis. Per os duodamo nelfinaviro ūminio ir lėtinio toksinio tyrimai atlikti su pelėmis (paros dozė – 500 mg/kg), žiurkėmis (paros dozė – iki 1000 mg/kg) ir beždžionėmis (paros dozė – iki 800 mg/kg). Žiurkėms nustatytas padidėjęs kepenų svoris ir didesnis susijusi skydliaukės folikulinių ląstelių hipertrofija. Beždžionėms nustatytas svorio mažėjimas, bendras fizinis silpnėjimas ir bendro toksinio poveikio virškinimo traktui požymių.

Mutageniškumas. Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* su metaboline aktyvacija ir be jos nelfinaviro mutageninio ar genotoksinio poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas. Dvejų metų trukmės nelfinaviro mesinio kancerogeniškumo tyrimas, duodant jo *per os*, buvo atliktas su pelėmis ir žiurkėmis. 1000 mg/kg per parą dozės pelėms neturėjo jokio akivaizdaus onkogeninio poveikio. Žiurkėms, kurioms buvo duodama nelfinaviro po 1000 mg/kg per parą, padažnėjo skydliaukės folikulinių ląstelių adenoma ir karcinoma (palyginus su kontroline grupe). Sisteminė ekspozicija joms buvo 3-4 kartus didesnė negu žmonėms, vartojantiems šį vaistą terapinėmis dozėmis. 300 mg/kg paros dozėmis skiriamas nelfinaviras sukėlė skydliaukės folikulinių ląstelių adenomos padažnėjimą. Nustatyta, kad ilgai žiurkėms duodamas nelfinaviras sukelia fermentų indukcijai būdingų pokyčių, dėl kurių jos (bet ne žmonėms) atsiranda polinkis skydliaukės navikams. Įvertinus turimus duomenis reikėtų manyti, kad kancerogeninio poveikio žmogui nelfinaviras neturėtų sukelti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Geriamuosios milteliuose yra:

- mikrokristalinės celiuliozės,
- maltodekstrino,
- dvibazio kalio fosfato,
- krospovidono,
- hipromeliozės,
- aspartamo (E951),
- sacharozės palmitato,
- natūralių ir dirbtinių skonio medžiagų.

6.2 Nesuderinamumas

Dėl nemalonaus skonio šio vaistinio preparato negalima maišyti su rūgštinėmis medžiagomis (žr. 4.2 skyių).

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30° C temperatūroje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

VIRACEPT 50 mg/g geriamieji milteliai tiekiami DTPE plastikiniuose buteliuose su polipropileniniu vaikų neatidaromu uždoriu, turinčiu polietileninį įdėklą. Kiekviename butelyje yra 144 g geriamųjų miltelių; kartu pridedami 1 g (baltas) ir 5 g (mėlynas) polipropileniniai matavimo kaušeliai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Dėžutėje yra du kaušeliai: baltas – 1 gramų, mėlynas – 5 gramų.

1. Atmatuoti kaušelį miltelių be kaupo – kaupą nubraukti kito kaušelio rankenėle.
2. Sumaišyti miltelius su vandeniu, pienu, pieno mišiniu, sojos pienu, maisto papildu ar pudingų.
3. Nemašyti miltelių su rūgščiu maistu ar sultimis.
4. Miltelius, sumaišytus su 2-ame punkte išvardytais gėrimais ar maistu, rekomenduojama suvartoti per 6 valandas.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/054/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data – 1998 m. sausio 22 d.
Rinkodaros teisės atnaujinimo data – 2008 m. sausio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VIRACEPT 250 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra nelfinaviro mesilato, atitinkančio 250 mg nelfinaviro.

Pagalbinės medžiagos

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Mėlynos pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

VIRACEPT vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais imuno defcito virusu (ŽIV-1) infekuotiems suaugusiesiems, paaugliams bei 3 metų ir vyresniems vaikams gydyti.

Pacientams, jau vartojusiems proteazės inhibitorių (PI), nelfinaviro pasirinkimas turi būti pagrįstas individualiu virusų atsparumo tyrimu ir atsižvelgiant į ankstesnį gydymą.

Žr. 5.1 skyrių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą VIRACEPT turi pradėti ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis gydytojas.

VIRACEPT skiriamas gerti ir visada turi būti vartojamas valgant (žr. 5.2 skyrių).

Vyresni kaip 13 metų pacientai. Rekomenduojama VIRACEPT 250 mg plėvele dengtų tablečių dozė – gerti **po 1250 mg (penkias tabletes) 2 kartus per parą** arba **po 750 mg (tris tabletes) 3 kartus per parą**.

2 ir 3 kartus per parą vartojamo nelfinaviro veiksmingumas daugiausia lygintas gydant anksčiau proteazės inhibitorių nevartojusius pacientus (žr. 5.1 skyrių).

3–13 metų pacientai. Vaikams rekomenduojama pradinė dozė – **50-55 mg/kg 2 kartus per parą** arba **po 25-35 mg/kg 3 kartus per parą**.

3-13 metų vaikams rekomenduojama VIRACEPT plėvele dengtų tablečių dozė, geriama **2 kartus per parą**, yra tokia:

Dozė 3–13 metų vaikams, skiriama du kartus per parą	
<u>Paciento kūno svoris, kilogramais</u>	<u>VIRACEPT 250 mg plėvele dengtų tablečių kiekis dozėje*</u>
nuo 18 iki 22 kg	4
daugiau kaip 22 kg	5

3–13 metų vaikams rekomenduojama VIRACEPT plėvele dengtų tablečių dozė, geriama **3 kartus per parą**, yra išdėstyta žemiau pateiktoje lentelėje. **10,5 – 12 kg, 12 – 14 kg ir 18 – 22 kg sveriantys vaikai kiekvieno valgymo metu turi vartoti skirtingą skaičių tablečių.** Lentelėje pateikta schema, užtikrina, kad kiekvieną dieną bus suvartota tinkama Viracept paros dozė, paremta vaiko kūno svoriu.

Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi patarti vaiko slaugytojui, kad jis kruopščiai stebėtų vaiko kūno svorio didėjimą ir pagal tai užtikrintų, kad bus suvartota tinkama bendroji paros dozė. Be to, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi pasakyti vaiko slaugytojui apie dozavimo instrukcijų laikymosi svarbą ir kad kiekvieno valgymo metu reikia išgerti tam tikrą skaičių tablečių.

Dozė 3–13 metų vaikams, skiriama tris kartus per parą				
Paciento kūno svoris, kilogramais	Kiekvieno valgymo metu rekomenduojamas išgerti tablečių skaičius			Visos paros dozės tablečių skaičius
	Tablečių skaičius pusryčiaujant	Tablečių skaičius pietaujant	Tablečių skaičius vakarieniaujant	
nuo 7,5 iki 8,5 kg	1	1	1	3
nuo 8,5 iki 10,5 kg	1	1	1	3
nuo 10,5 iki 12 kg*	2	1	1	4
nuo 12 iki 14 kg*	2	1	2	5
nuo 14 iki 16 kg	2	2	2	6
nuo 16 iki 18 kg	2	2	2	6
nuo 18 iki 22 kg*	3	2	2	7
daugiau kaip 22 kg	3	3	3	9

* Tiek sveriantys vaikai kiekvieno valgymo metu turės vartoti nurodytą tablečių skaičių. Norint įsitikinti, ar šiems vaikams pasireiškė atsakas į gydymą, reikia stebėti virusologinį ir imunologinį atsakus.

Negalintiems nuryti tablečių pacientams, VIRACEPT tabletes galima disperguoti, jas kruopščiai sutrinant šaukštu pusėje stiklinės vandens. Kai tik disperguojama, gautą melsvą skystį reikia kruopščiai išmaišyti ir nedelsiant išgerti. Kad būtų suvartota visa dozė, stiklinę reikia išskalauti puse stiklinės vandens ir šitą vandenį išgerti.

Rūgštaus maisto ar sulčių (pvz., apelsinų sulčių, obuolių sulčių ar obuolių padažo) kartu su VIRACEPT vartoti nerekomenduojama, nes toks derinys gali įgauti kartų skonį. VIRACEPT suspensiją reikia išgerti valgant.

Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi užtikrinti, kad vaiko slaugytojas suprato taisyklių laikymosi stebėsenos svarbą ir Viracept tablečių paruošimo ir vartojimo kiekvienos svorio grupės vaikams metodą.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas. Specifinių duomenų apie nelfinaviro vartojimą ŽIV infekuotiems asmenims, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nėra, todėl specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.4 skyrių). Daugiausia nelfinaviro metabolizuojama kepenyse, kurios yra pagrindinis šio vaisto eliminacijos organas. Specifinių duomenų apie nelfinaviro vartojimą kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams neužtenka, todėl specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, VIRACEPT skiriama atsargiai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su mažos terapinio veikimo platumos vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai, [pvz., terfenadinu, astemizolu, cisapridu, amjodaronu, chinidinu, pimozidu, triazolamu, geriamuoju midazolamu (apie atsargumo priemones vartojant midazolamą parenteraliniu būdu žr. 4.5 skyrių), skalsių dariniais, lovastatinu ar simvastatinu, alfuozozinu ir plautinės arterinės hipertenzijos

gydymui paskirtu sildenafiliu (apie sildenafilio ir kitų FDE-5 inhibitorių skyrimą erekcijos sutrikimų turintiems pacientams žiūrėkite 4.5 skyrių)].

Stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., rifampicinas, fenobarbitalis ir karbamazepinas) sumažina nelfinaviro koncentraciją plazmoje.

Vartoti kartu su rifampicinu negalima dėl ekspozicijos nelfinavirui sumažėjimo.

Gydytojai neturi skirti stiprių CYP3A4 induktorių kartu su VIRACEPT, o turi apsvarstyti kitokią pasirinkimą, kai pacientas vartoja VIRACEPT (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant nelfinavirą negalima vartoti augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*), kadangi gali sumažėti nelfinaviro koncentracija plazmoje ir susilpnėti jo klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

VIRACEPT negalima skirti kartu su omeprazolu dėl ekspozicijos nelfinavirui ir aktyviu jo metabolitu M8 (terbutilo hidroksinelfinavirui) sumažėjimo. Dėl to gali išnykti virusologinis atsakas ir atsirasti atsparumas VIRACEPT (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientui reikia paaiškinti, kad VIRACEPT neišgydo ŽIV infekcijos. Vartojant šį vaistą, išlieka infekcinių ir kitokių su ŽIV infekcija siejamų susirgimų pavojus. Nenustatyta, kad VIRACEPT mažintų pavojų užkrėsti kitus žmones ŽIV lytiškai santykiaujant arba per kraują.

Imuninės reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikoje būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebimos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Kepenų liga. Nelfinaviro saugumas ir efektyvumas neištirtas pacientams, turintiems žymių kepenų funkcijos sutrikimų. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B arba C ir gydytiems antiretrovirusiniu vaistų deriniu, padidėja sunkių ir potencialiai mirtinų kepenų nepageidaujamų reiškinių rizika. Jei pacientas tuo pat metu gydomas nuo hepatito B arba C, susipažinkite su atitinkamų preparatų charakteristikų santraukomis.

Pacientus, kuriems anksčiau yra buvę kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, gydant antiretrovirusiniu vaistų deriniu padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl juos reikia stebėti, taikant įprastą metodiką. Jei atsiranda kepenų ligos progresavimo požymių, reikia apsvarstyti, ar neverta laikinai arba visiškai nutraukti gydymo. Pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, gydymas nelfinaviru ištirtas. Kadangi nėra tokių tyrimų, šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai, nes gali padidėti nelfinaviro koncentracija ir (arba) padaugėti kepenų fermentų. Pacientams, kurių kepenys yra pažeistos, kartu su VIRACEPT negalima skirti kolchicino.

Kaulų nekrozė. Nepaisant to, kad kaulų nekrozę sukelia daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų buvo, ypač pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga, ir (arba) tiems, kam ilgai buvo taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Inkstų funkcijos nepakankamumas. Kadangi nelfinaviras gausiai jungiasi su plazmos baltymais, mažai tikėtina, kad daug jo pasišalins atliekant hemodializę arba peritoninę dializę. Taigi gydant šiuos pacientus specialių atsargumo priemonių ar dozės koregavimo nereikia. Pacientams, kurių inkstai yra pažeisti, kartu su VIRACEPT negalima skirti kolchicino.

Cukrinis diabetas ir hiperglikemija. Aprašyta atvejų, kai proteazės inhibitorius vartojantiems pacientams nustatyta hiperglikemija, diagnozuotas cukrinis diabetas ar pasunkėjo jau esamas cukrinis

diabetas. Kai kuriais atvejais hiperglikemija buvo sunki ir kartais net susijusi su ketoacidoze. Daugeliui pacientų buvo sudėtingos sveikatos būklės, kai kurias iš jų reikėjo gydyti vaistais, galinčiais sukelti cukrinį diabetą arba hiperglikemiją.

Hemofilija. Aprašyta atvejų, kai hemofilija A ar hemofilija B sergantiems pacientams, vartojantiems proteazės inhibitorius, padažnėjo kraujavimas (taip pat atsirado savaiminės kraujosruvos odoje ir hemartrozės). Kai kuriems pacientams teko papildomai skirti VIII faktorių. Daugiau kaip pusę aprašytų atvejų proteazės inhibitoriai būdavo vartojami toliau arba jų vartojimas buvo nutrauktas tik laikinai. Nustatytas priežastinis ryšys tarp proteazės inhibitorių vartojimo ir šių sutrikimų, tačiau jo mechanizmas neiširtas. Hemofilija sergantiems pacientams reikia paaiškinti, kad, vartojant VIRACEPT, gali padažnėti kraujavimas.

Lipodistrofija. Kai kuriems pacientams, vartojantiems proteazės inhibitorius kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, persiskirsto kūno riebalai (pasireiškia įgytoji lipodistrofija). Šio sutrikimo mechanizmas ir ilgalaikės pasekmės dar nežinomi. Spėjama, jog egzistuoja ryšys tarp liponitrozės, proteazių inhibitorių ir lipoatrofijos bei nukleozidų analogų – atvirkštinės transkriptazės inhibitorių. Pastebėta, kad didesnis lipodistrofijos pavojus priklauso nuo individualių faktorių, tokių kaip vyresnis amžius, bei su vaistu susijusių faktorių – ilgesnės gydymo antiretrovirusiniais vaistais trukmės bei su tuo susijusių metabolizmo sutrikimų. Klinikinio tyrimo metu reikia apžiūrėti, ar yra riebalų persiskirstymo požymių. Reikia tirti lipidų ir gliukozės koncentraciją serume. Papildų apykaitos sutrikimus reikia atitinkamai gydyti (žr. 4.8 skyrių).

FDE-5 inhibitoriai. VIRACEPT vartojantiems pacientams erekcijos sutrikimų gydymui sildenafilį, tadafafilį ar vardenafilį skirti reikia ypač atsargiai. Tikėtina, kad VIRACEPT vartojimas kartu su šiais vaistiniais preparatais padidins jų koncentracijas, o tai gali sąlygoti nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip hipotenzija, alpimas, matymo pokyčiai ar ilgesnė erekcija (žr. 4.5 skyrių). Jei sildenafilis yra paskirtas plautinės arterinės hipertenzijos gydymui, VIRACEPT kartu su juo vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai (statinai). HMG-KoA reduktazės inhibitoriai gali sąveikauti su proteazės inhibitoriais ir padidinti miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, riziką. Proteazės inhibitorių skirti kartu su lovastatinu ar simvastatinu draudžiama. Kiti HMG-KoA reduktazės inhibitoriai taip pat gali sąveikauti su proteazės inhibitoriais, taigi, juos reikia skirti atsargiai.

Kartu su VIRACEPT skirti salmeterolio nerekomenduojama. Šis derinys gali padidinti su salmeterolio vartojimu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ar sinuoinę tachikardiją, pavojų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nelfinavirą daugiausia metabolizuoja citochromo P450 izofermentai CYP3A4 ir CYP2C19 (žr. 5.2 skyrių). Be to, nelfinaviras slopina CYP 3A4. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, nėra tikėtina, kad terapinė nelfinaviro koncentracija slopintų kitus citochromo P450 izofermentus.

Derinys su kitais vaistiniais preparatais. VIRACEPT skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 induktoriai arba inhibitoriai ir (arba) substratai, reikia atsargiai. Juos skiriant kartu gali tekti koreguoti dozes (taip pat žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

CYP3A4 substratai. Draudžiama kartu vartoti toliau išvardytus vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A4 substratai bei pasižymi maža terapinio veikimo platuma: terfenadinas, astemizolas, cisapridas, amjodaronas, chinidinas, skalsių dariniai, pimozidas, geriamasis midazolamas, triazolamas, alfuzozinas ir plautinės arterinės hipertenzijos gydymui skiriamas sildenafilis (žr. 4.3 skyrių).

Manoma, kad kartu vartojant PI ir sildenafilį reikšmingai padidėja sildenafilio koncentracija ir gali sustiprėti su jo vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai, tarp jų hipotenzija, regėjimo sutrikimai bei priapizmas.

Gali reikėti mažinti dozę kitų CYP3A4 substratų ar apsvarstyti jų alternatyvas (1 lentelė). Nelfinaviro vartojimas kartu su flutikazono propionatu gali padidinti flutikazono propionato koncentraciją kraujo plazmoje. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų paskirti vaistų, kurių nemetabolizuoja CYP3A4, pavyzdžiui, beklometazono. Nelfinaviro vartojimas kartu su trazodonu gali padidinti trazodono koncentraciją kraujo plazmoje, todėl reikia apsvarstyti, ar nevertėtų sumažinti trazodono dozę.

Nelfinaviro vartojimas kartu su simvastatinu ar lovastatinu gali reikšmingai padidinti simvastatino ar lovastatino koncentraciją kraujo plazmoje, todėl jų kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų paskirti vaistų, kurie nėra CYP3A4 substratai, pvz., pravastatino ar fluvastatino. Kiti HMG-KoA reduktazės inhibitoriai taip pat gali sąveikauti su proteazės inhibitoriais, juos reikia skirti atsargiai.

Kartu su VIRACEPT skirti salmeterolio nerekomenduojama. Šis derinys gali padidinti su salmeterolio vartojimu susijusių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ar sinusinę tachikardiją, pavojų. Vartojant kartu varfariną ir VIRACEPT gali pakisti varfarino koncentracija. Gydomo VIRACEPT metu, o ypač jo pradžioje, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinį normalizacijos santykį (INR).

Metabolinių fermentų induktoriai. Stiprūs CYP3A4 induktoriai (pvz., rifampicinas, fenobarbitalis ar karbamazepinas) gali sumažinti nelfinaviro koncentraciją plazmoje, todėl juos kartu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, indukuojančiais CYP3A4, reikia atsargiai. Tikėtina, kad midazolamo koncentracija kraujo plazmoje bus reikšmingai didesnė midazolamą vartojant per burną, todėl šiuo būdu midazolamą kartu su nelfinaviru skirti draudžiama. Parenteraliai midazolamą skirti kartu su nelfinaviru galima intensyvios priežiūros skyriuose, kad būtų užtikrinta atidi klinikinės būklės stebėseną. Jei skiriama daugiau kaip viena midazolamo dozė, gali prireikti ją koreguoti (žr. 1 lentelę).

Metabolinių fermentų inhibitoriai. Nelfinavirą vartojant kartu su CYP2C19 inhibitoriais, pavyzdžiui, flukonazolu, fluoksetinu, paroksetinu, lansoprazolu, imipraminu, amitriptilinu ar diazepamu, galima tikėtis, jog sumažės nelfinaviro virtimas į jo svarbiausią aktyvų metabolitą M8 (*tert-butyl* hidroksinelfinavirą) bei padidės nelfinaviro kiekis plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Klinikinių duomenų apie pacientus, gaunančius vieną ar kelis šiuos preparatus kartu su nelfinaviru, yra nedaug, tačiau, sprendžiant iš jų, nepanašu, jog egzistuoja kliniškai reikšmingas poveikis saugumui ir veiksmingumui. Vis dėlto tokio poveikio galimybės negalima visiškai atmesti.

Nelfinaviro ir tam tikrų medžiagų sąveika, kuri aprašo nelfinaviro poveikį šių kartu vartojamų medžiagų farmakokinetikai ir kitų kartu vartojamų vaistų poveikį nelfinaviro farmakokinetikai pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
NATI		
		Kliniškai reikšmingos sąveikos tarp nelfinaviro ir nukleozidų analogų <u>nenustatyta</u> . Šiuo metu nėra duomenų, rodančių, kad nedidelis zidovudino koncentracijos plazmoje sumažėjimas, kartu vartojant nelfinavirą, susilpnintų zidovudino poveikį CNS. Didanoziną rekomenduojama vartoti nevalgius, todėl VIRACEPT reikia gerti (valganč) arba po valandos po didanozino pavartojimo, arba daugiau kaip 2 valandos prieš jį vartojant.
Proteazės inhibitoriai		
Ritonaviro 500 mg vienkartinė dozė (Nelfinaviro 750 mg × 3 6 dienas) Ritonaviro 500 mg × 2 trys dozės (Nelfinaviro 750 mg vienkartinė dozė)	Ritonaviro AUC ↔ Ritonaviro C _{max} ↔ Nelfinaviro koncentracija netirta Ritonaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 152 %	Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia
Ritonaviro 100 mg arba 200 mg × 2 (Nelfinaviro 1250 mg × 2 rytais) Ritonaviro 100 mg arba 200 mg × 2 (Nelfinaviro 1250 mg × 2 vakarais)	Ritonaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 20 % M8 metabolito AUC ↑ 74 % Ritonaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 39 % M8 metabolito AUC ↑ 86 %	Mažų ritonaviro dozių (100 mg arba 200 mg × 2) poveikio nelfinaviro ir M8 AUC reikšmingo skirtumo nebuvo. Klinikinė šių duomenų svarba nenustatyta.
Indinaviro 800 mg vienkartinė dozė (Nelfinaviro 750 mg × 3 7 dienas) Indinaviro 800 mg kas 8 val. 7 dienas (Nelfinaviro 750 mg vienkartinė dozė)	Indinaviro AUC ↑ 51 % Indinaviro C _{max} ↔ Nelfinaviro koncentracija netirta Indinaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 83 %	Indinaviro derinio su nelfinaviru saugumas nenustatytas
Sakvinaviro 1200 mg vienkartinė dozė (Nelfinaviro 750 mg × 3 4 dienas) Sakvinaviro 1200 mg × 3 (Nelfinaviro 750 mg vienkartinė dozė)	Sakvinaviro AUC ↑ 392 % Nelfinaviro koncentracija netirta Sakvinaviro koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 30 %	
Amprenaviro 800 mg × 3 (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Amprenaviro AUC ↔ Amprenaviro C _{min} ↑ 189 % Nelfinaviro AUC ↔	Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia
Ne nukleozidų analogų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Efavirenzo 600 mg kasdien (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Efavirenzo AUC ↔ Nelfinaviro AUC ↓ 20 %	Nei vieno, nei kito preparato dozės keisti nereikia
Delavirdino 400 mg × 3 (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Delavirdino AUC ↓ 31 % Nelfinaviro AUC ↑ 107 %	Derinio saugumas nenustatytas; derinys nerekomenduojamas
Nevirapinas		Kai nevirapinas vartojamas su nelfinaviru, dozės keisti nereikia

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
Vaistai nuo infekcijų		
Rifabutino 300 mg kasdien (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Rifabutino AUC ↑ 207 % Nelfinaviro AUC ↓ 32 %	Vartoiant nelfinavirą po 750 mg × 3 arba 1250 mg × 2 kartu su rifabutinu būtina sumažinti pastarojo dozę iki 150 mg kasdien
Rifabutino 150 mg kasdien (Nelfinaviro 750 mg × 3)	Rifabutino AUC ↑ 83 % Nelfinaviro AUC ↓ 23 %	Vartoiant nelfinavirą po 750 mg × 3 arba 1250 mg × 2 kartu su rifabutinu būtina sumažinti pastarojo dozę iki 150 mg kasdien
Rifampicino 600 mg kasdien 7 dienas (Nelfinaviro 750 mg kas 8 val. 5–6 dienas)	Rifampicino koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↓ 82 %	Rifampicino vartoti kartu su nelfinaviru negalima
Ketokonazolas	Ketokonazolo koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↑ 35 %	Vartoiant nelfinavirą kartu su ketokonazolu, stipriai slopinančiu CYP3A, 35 % padidėjo nelfinaviro AUC plazmoje. Šis nelfinaviro koncentracijos pokytis kliniškai reikšmingu nelaikomas, todėl nelfinavirą vartoiant kartu su ketokonazolu dozės koreguoti nereikia
Geriamieji kontraceptikai		
17α-etinilestradiolio 35 µg × 1 15 dienų (Nelfinaviro 750 mg kas 8 val. 7 dienas)	Etinilestradiolio AUC ↓ 47 % Nelfinaviro koncentracija netirta	Kontraceptikai, į kurių sudėtį įeina etinilestradiolio, kartu su nelfinaviru neturėtų būti vartojami. Reikėtų pasirinkti kitokias kontracepcijos priemones
Noretindrono 0,4 mg × 1 15 dienų (Nelfinaviro 750 mg kas 8 val. 7 dienas)	Noretindrono AUC ↓ 18 % Nelfinaviro koncentracija netirta	Kontraceptikai, į kurių sudėtį įeina noretindrono, kartu su nelfinaviru neturėtų būti vartojami. Reikėtų pasirinkti kitokias kontracepcijos priemones
HMG-KoA reduktazės inhibitoriai (statinai)		
		Kadangi padidėjusi HMG KoA reduktazės inhibitorių koncentracija gali sukelti miopatiją, įskaitant rabdomiolizę, šiuos vaistus skirti kartu su nelfinaviru nerekomenduojama
Simvastatinas ir lovastatinas	Simvastatino AUC ↑ 505 % Nelfinaviro AUC ↔ koncentracijos netirtos	Simvastatiną ar lovastatiną skirti kartu su nelfinaviru negalima (žiūrėkite kontraindikacijas)
Atorvastatino 10 mg × 1 (Nelfinaviro 1250 mg × 2)	Atorvastatino AUC ↑ 74 % Nelfinaviro AUC koncentracijos netirtos	Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A4. Vartoiant nelfinavirą kartu su atorvastatinu reikia skirti mažiausią galimą pastarojo dozę
Pravastatinas, fluvastatinas, rozuvastatinas		Pravastatino, ir fluvastatino metabolizmas nuo CYP3A4 nepriklauso, todėl jų sąveika su nelfinaviru nėra tikėtina. Jei kartu su nelfinaviru reikia gydyti HMG KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama vartoti pravastatiną arba fluvastatiną. Rozuvastatiną galima skirti su nelfinaviru, tačiau pacientus reikia stebėti.
Vaisiai nuo traukulių		
Fenitoino 300 mg × 1 7 dienas (Nelfinaviro 1250 mg × 2 14 dienų)	Fenitoino AUC ↓ 29 % Laisvo fenitoino ↓ 28 %	Nelfinaviro dozės keisti nerekomenduojama. Nelfinaviras gali mažinti fenitoino AUC, todėl vartoiant fenitoiną kartu su nelfinaviru reikia tirti fenitoino koncentraciją
Protonų siurblio inhibitoriai		
Omeprazolo 20 mg × 2 4 dienas 30 minučių prieš nelfinaviro vartojimą (Nelfinaviro 1250 mg × 2 4 dienas)	Omeprazolo koncentracija netirta Nelfinaviro AUC ↓ 36 % Nelfinaviro C _{max} ↓ 37 % Nelfinaviro C _{min} ↓ 39 % M8 metabolito AUC ↓ 92 % M8 metabolito C _{max} ↓	Omeprazolas kartu su nelfinaviru neturi būti vartojamas. Kai, nepriklausimai nuo priežasties, skrandžio pH yra padidėjęs, nelfinaviro absorbcija gali sumažėti. Nelfinavirą vartoiant kartu su omeprazolu gali būti prarastas antivirusinis poveikis, todėl šių vaistų kartu vartoti negalima. Nelfinavirą reikia atsargiai vartoti ir su kitais protonų siurblio

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
	89 % M8 metabolito C _{min} ↓ 75 %	inhibitoriais
<i>Raminamieji, nerimą mažinantys vaistai</i>		
Midazolamas	Kartu vartojamų nelfinaviro ir benzodiazepinų sąveika netirta.	Midazolamą ekstensyviai metabolizuoja CYP3A4. Derinant jį su nelfinaviru, gali labai padidėti šio benzodiazepino koncentracija kraujyje. Remiantis kitų CYP3A4 inhibitorių poveikio tyrimų duomenimis, tikėtina, kad vartojant geriamųjų midazolamo preparatų, midazolamo koncentracija kraujyje bus daug didesnė. Todėl nelfinaviru kartu su geriamuoju midazolamu vartoti neturėtų. Jei nelfinaviras derinamas su parenteraliu būdu vartojamu midazolamu, pastarojo reikia leisti intensyviosios terapijos (IT) arba panašiai ne skyriuje, kuriame būtų užtikrintas atitinkamas klinikinio paciento stebėjimas ir tinkama gydymo pagalba kvėpavimo slopinimo ir (arba) užsitęsios sedacijos atveju. Reikia patikslinti midazolamo dozavimą, ypač jeigu injekuojama daugiau negu viena jo dozė
<i>H1 receptorių antagonistai, 5-HT agonistai</i>		
Terfenadinas, astemizolas, cisapridas	Nelfinaviras didina terfenadino koncentraciją plazmoje. Tikriausiai sąveika su astemizolu ir cisapridu yra panaši.	Nelfinaviru negalima vartoti kartu su terfenadinu, astemizolu ar cisapridu, nes gali pasireikšti sunki ir (arba) pavojinga gyvybei širdies aritmija
<i>Endotelino receptorių antagonistai</i>		
Bozentan	Netirta. Bozentano ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti bozentano koncentraciją plazmoje	Skiriant kartu su nelfinaviru, reikia stebėti, kaip pacientas toleruoja bozentaną
<i>Analgetikai</i>		
Metadono 80 mg ± 21 mg × 1 > 1 mėnesį (Nelfinaviro 1250 mg × 2 8 dienas)	Metadono AUC ↓ 7 %	Atliekant šį tyrimą, nutraukimo simptomų nepasireiškė nė vienam tyrimo dalyviui, tačiau, atsižvelgiant į farmakokinetikos pokyčius, reikia manyti, kad kai kuriems šiuos vaistus kartu vartojantiems pacientams gali atsirasti nutraukimo simptomų ir tekti didinti metadono dozę. Kartu su nelfinaviru vartojamo metadono AUC gali būti sumažėjęs, todėl šiuos vaistus vartojant kartu gali reikėti didinti metadono dozę.
<i>Inhaliuojamieji ar į nosį vartojami steroidai</i>		
Flutikazonas	flutikazonas ↑	VIRACEPT vartojant kartu su flutikazono propionatu gali padidėti flutikazono propionato koncentracija plazmoje. Juos kartu skirti reikia atsargiai. Apsvarstyti galimus flutikazono propionato pakaitalus, kurių nemetabolizuoja CYP3A4, pvz., beklometazonas, ypač jei vartojama ilgai.
<i>Antidepresantai</i>		
Trazodonas	trazodonas ↑	Vartojant kartu trazodoną ir VIRACEPT, gali padidėti trazodono koncentracija plazmoje. Šį derinį reikia skirti atsargiai ir apsvarstyti mažesnės trazodono dozės skyrimą.

Vaistinis preparatas pagal terapinę sritį (nelfinaviro dozė, vartota atliekant tyrimą)	Poveikis vaisto koncentracijai Pokyčio %	Vartojimo kartu rekomendacijos
FDE-5 inhibitoriai plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui		
Tadalafilis	Netirta. Tadalafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti tadalafilio koncentraciją plazmoje	VIRACEPT vartojančiam pacientui skirti tadalafilį plautinės arterinės hipertenzijos gydymui nerekomenduojama
Sildenafilis	Netirta. Sildenafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti sildenafilio koncentraciją plazmoje	Sildenafilį kartu su VIRACEPT skirti draudžiama (žr. kontraindikacijas)
FDE-5 inhibitoriai erekcijos sutrikimų (ES) gydymui		
Tadalafilis	Netirta. Tadalafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti tadalafilio koncentraciją plazmoje	Atidžiau stebėkite su padidėjusia ekspozicija tadalafiliu susijusius nepageidaujamus reiškinius
Sildenafilis	Netirta. Sildenafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti sildenafilio koncentraciją plazmoje	Sildenafilio pradinė dozė turi neviršyti 25 mg per 48 val. Atidžiau stebėkite su padidėjusia ekspozicija sildenafiliu susijusius nepageidaujamus reiškinius
Vardenafilis	Netirta. Vardenafilio ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti vardenafilio koncentraciją plazmoje	Atidžiau stebėkite su padidėjusia ekspozicija vardenafiliu susijusius nepageidaujamus reiškinius.
Vaistiniai preparatai nuo podagros		
Kolchicinas	Netirta. Kolchicino ir nelfinaviro vartojimas kartu gali padidinti kolchicino koncentraciją plazmoje	Jei gydymas nelfinaviru yra būtinas pacientams, kurių inkstų ar kepenų veikla yra normali, rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę arba jo vartojimą laikinai nutraukti. Pacientams, kurių inkstų ar kepenų veikla yra pažeista, kolchiciną kartu su nelfinaviru skirti negalima (žr. 4.4 skyių)
Augaliniai vaistiniai preparatai		
Jonažolė	Kartu vartojant jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatus, gali sumažėti nelfinaviro koncentracija plazmoje. Tai priklauso nuo jonažolės sukeliamos metabolizuojančių fermentų ir (arba) pernešančių baltymų indukcijos.	Augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, kartu su nelfinaviru vartoti negalima. Jei pacientas jau vartoja jonažolės preparatus, tai turi liautis juos vartojęs, reikia patikrinti virusų kiekį ir, jei įmanoma, nelfinaviro koncentraciją. Baigus vartoti jonažolės preparatus, nelfinaviro koncentracija gali padidėti, todėl jo dozę gali tekti koreguoti. Baigus vartoti jonažolės preparatus, fermentus indukuojantis jų poveikis gali išlikti dar mažiausiai 2 savaites

↑ rodo padidėjimą, ↓ rodo sumažėjimą, ↔ rodo mažą pokytį (< 10 %)

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Tiesioginio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, duodant žiurkėms nelfinaviro tokiomis dozėmis, kad sisteminė ekspozicija būtų panaši į ekspoziciją, kai vartojamos klinikinės dozės, su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos nenustatyta. Klinikinio vartojimo nėščioms moterims patirties turima mažai. Nėštumo metu VIRACEPT reiktų skirti tik tuo atveju, jei galima nauda pateisins potencialų pavojų vaisiui.

ŽIV užsikrėtusioms motinoms patariama niekada nežindyti savo kūdikių ir taip apsaugoti juos nuo užsikrėtimo ŽIV. Nustatyta, kad nelfinaviro išsiskiria su žindančių žiurkių pienu. Duomenų apie nelfinaviro išsiskyrimą su moters pienu nėra. Moteris, kuriai skirta vartoti VIRACEPT, turi nustoti žindyti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

VIRACEPT gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

VIRACEPT 250 mg tablečių vartojimo saugumas tirtas kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1300 pacientų, metu. Atliekant šiuos tyrimus, dauguma pacientų vartojo vien VIRACEPT po 750 mg 3 kartus per parą arba kartu su nukleozidų analogais, arba VIRACEPT po 1250 mg 2 kartus per parą kartu su nukleozidų analogais. Dažniausiai pastebėti šie bent galimai susiję su nelfinaviro vartojimu nepageidaujami reiškiniai (t. y., nepageidaujamos reakcijos): viduriavimas, šleikštulys ir bėrimas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo pastebėtos atliekant nelfinaviro klinikinius tyrimus

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios atliekant klinikinius tyrimus, pateikiamos 2 lentelėje. Į sąrašą įrašyti ir ryškūs laboratoriniai pokyčiai, pastebėti gydant nelfinaviru (48-ąjį savaitę).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų ir žymių laboratorinių tyrimų pokyčių dažnis II ir III fazės klinikinių tyrimų metu (labai dažnos ($\geq 10\%$), dažnos ($\geq 1\%$ ir $< 10\%$))

<i>Organų sistema</i>		Nepageidaujamos reakcijos	
Reakcijos dažnis		3 ir 4 laipsnio	Bet kurio laipsnio
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
Labai dažni			Viduriavimas
Dažni			Šleikštulys, pilvo pūtimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
Dažni			Bėrimas
<i>Tyrimai</i>			
Dažni			Padidėjęs alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės aktyvumas, neutropenija, padidėjusi kraujo kreatinfosfokinazės koncentracija, sumažėjęs neutrofilų skaičius

Vaikai ir naujagimiai

Atliekant vaikų gydymo tyrimus (tyrimai 524, 556, PACTG 377/725 ir PENTA-7), kurių trukmė buvo iki 96 savaičių, nelfinaviru gydyta iš viso apie 400 pacientų. Nepageidaujamų reakcijų pobūdis, pastebėtas atliekant vaikų klinikinius tyrimus, buvo panašus į suaugusiųjų. Dažniausiai užregistruotas nepageidaujamas reiškinys gydant vaikus buvo viduriavimas. Neutropenija ar leukopenija buvo dažniausiai pastebėtas laboratorinis nenormalumas. Šių tyrimų metu iš viso mažiau negu 13 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių.

Nelfinaviro vartojimo po rinkodaros teisės suteikimo patirtis

Sunkios ir nesunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta spontaniųjų pranešimų po rinkodaros teisės suteikimo (kai nelfinaviras buvo vartojamas kaip vienintelis proteazės inhibitorius arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais), nepamintotos anksčiau 4.8 skyriuje ir kurių priežastinio ryšio su nelfinaviro vartojimu negalima paneigti, yra išvardytos toliau. Kadangi tai spontaniųjų pranešimų duomenys, nepageidaujamų reakcijų dažnis nėra patvirtintas.

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni ($\geq 0,1\%$ – $\leq 1\%$): padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant bronchų spazmą, karščiavimą, niežulį, veido edemą ir bėrimą (makulopapulinį arba pūslinį dermatitą).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni ir reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 1\%$): sudėtinis antiretrovirusinis ŽIV infekcija sergančių ligonių gydymas yra susijęs su kūno riebalų persiskirstymu (įgytąja lipodistrofija), įskaitant periferinių ir veido poodinių riebalų išnykimą, pilvo ir vidaus organų riebalų padaugėjimą, krūtų hipertrofiją ir nugaros bei kaklo riebalų sankaupą (lipohipertrofiją, jaučio kuprą).

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): naujai atsiradęs arba pasunkėjęs esamas cukrinis diabetas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Nedažni ($\geq 0,1\%$ – $\leq 1\%$): vėmimas, pankreatitas ar padidėjęs amilazės aktyvumas.

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): pilvo pūtimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): hepatitas, kepenų fermentų padaugėjimas ir gelta, vartojant nelfinavirą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): pacientams, vartojantiems PI, ypač kartu su nukleozidų analogais, buvo kraujo kreatinfosfokinazės koncentracijos padidėjimo, mialgijos, miozito ir rabdo miozės atvejų.

Kraujagyslių sutrikimai

Reti ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): padažnėjęs savaiminis kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai reti ($\leq 0,01\%$), įskaitant pavienius atvejus: daugiaformė eritema.

Vaikų populiacija

Vartojant vaistą po rinkodaros teisės suteikimo, gauta pranešimų apie papildomas toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas: hipertrigliceridemiją, anemiją, pieno rūgšties koncentracijos padidėjimą kraujyje ir pneumoniją. Kadangi šie duomenys gauti iš sūvanoriškų pranešimų, šių nepageidaujamų reakcijų dažnis nėra žinomas.

Yra pranešimų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Gydant antiretrovirusinių vaistų deriniais pasireiškė metabolizmo sutrikimų, pvz., kraujo trigliceridų, kraujo cholesterolio padaugėjimas, atsparumas insulinui, hiperglikemija ir hiperlaktemija. Šių sutrikimų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegimo reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Šių sutrikimų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Ūminio VIRACEPT perdozavimo žmonėms patirties yra nedaug. Specifinio priešnuodžio perdozavus nelfinavirą nėra. Prireikus sukeliamas vėmimas, plaunamas skrandis ir duodama gerti aktyvintos anglies, kad pasišalintų nesirezorbuojantį nelfinavirą. Didelė nelfinaviro molekulių dalis būna prisijungusi prie plazmos baltymų, todėl vargu, ar dializė reikšminga šalinant šį vaistą.

Teoriškai, perdozavus nelfinaviro, elektrokardiogramoje turėtų pailgėti QT intervalas (žr. 5.3 skyrių). Perdozavus vaistą reikia atidžiai stebėti pacientų būklę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai, ATC kodas – J05AE04.

Veikimo mechanizmas. ŽIV proteazė yra fermentas, reikalingas pirmakinių virusinių poliproteinų skaidymui į atskirus baltymus, kurių randama infekuoti galinčiuose ŽIV (šių virusinių poliproteinų skaidymas yra būtinas, kad subręstų galintis infekuoti ŽIV). Nelfinaviras laikinai prisijungia prie ŽIV proteazės aktyviojo centro ir neleidžia atskelti poliproteinų, todėl formuojasi nesubrendusios ir negalinčios infekuoti viruso dalelės.

Antivirusinis aktyvumas in vitro. Nelfinaviro antivirusinis aktyvumas *in vitro* įrodytas tyrimais su ūminės ir lėtinės ŽIV infekcijos modeliais, naudojant limfoblastoidinių ląstelių linijas, periferinio kraujo limfocitus ir monocitus (makrofagus). Nustatyta, kad nelfinaviras veikia platų laboratorinių kamienų ir iš pacientų išskirtų ŽIV-1 spektrą bei ŽIV-2 kamieną ROD. Nelfinaviro koncentracija, veikianti 95 % kamienų, buvo 7 - 111 nM (vidurkis – 58 nM). Nustatyta, kad vartojant nelfinavirą kartu su atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (zidovudinu (ZDV), lamivudinu (3TC), didanozinu (ddI), zalcitabinu (ddC), stavudinu (d4T)), pasireiškia suminis arba sinerginis poveikis ŽIV, o citotoksinis poveikis nesustiprėja.

Atsparumas. Virusai gali išvengti nelfinaviro poveikio įvykus virusų proteazių mutacijoms aminorūgščių 30, 88 ir 90 padėtyse.

In vitro: Buvo atrinkta ŽIV izoliatų, kurių jautrumas nelfinavirui sumažėjęs. Klinikinių tyrimų metu, laikotarpyje nuo 8 iki 82 savaičių, atrinktų pacientų, gydytų tik nelfinaviru arba kartu su atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, ŽIV izoliatai buvo stebimi dėl fenotipinių (n=19) ir genotipinių (n=195, 157 iš kurių buvo tiriami) pokyčių. Viena ar daugiau viruso proteazės mutacijų amino rūgščių pozicijose 30, 33, 36, 46, 71, 77 ir 88 buvo stebėta daugiau nei 10 % pacientų, kurių ŽIV izoliatai buvo tiriami. Iš 19 pacientų, kurių klinikiniai ŽIV izoliatai buvo analizuojami ir fenotipiškai ir genotipiškai, 9 pacientų izoliatų jautrumas nelfinavirui *in vitro* buvo sumažėjęs (nuo 5 iki 93 kartų). Visų 9 pacientų izoliatuose buvo viena ar daugiau viruso proteazės geno mutacijų. Paaiškėjo, kad dažniausiai keičiasi 30-ojoje pozicijoje esanti aminorūgštis.

Kryžminis atsparumas in vitro. ŽIV izoliatų, gautų iš 5 pacientų, gydytų nelfinaviru, jautrumas šiam vaistui *in vitro* buvo nuo 5 iki 93 kartų mažesnis, nei gydymo pradžioje, tačiau jautrumas indinavirui, ritonavirui ar amprenavirui *in vitro* nesumažėjo. Atvirkščiai, gydant ritonaviru 6 iš 7 klinikinių izoliatų, kurių jautrumas ritonavirui *in vitro* buvo sumažėjęs (nuo 8 iki 113 kartų), lyginant su pradiniais duomenimis, taip pat pademonstravo sumažėjusį jautrumą nelfinavirui (nuo 5 iki 40 kartų). ŽIV izoliatas, gautas iš paciento, gydyto sakvinaviru, buvo 7 kartus mažiau jautrus sakvinavirui, tačiau jo jautrumas nelfinavirui nesumažėjo. Kryžminio atsparumo nelfinavirui ir atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams netikėtai tikėtis, kadangi šie vaistai veikia skirtingus fermentus. 5 klinikiniai ŽIV izoliatai, kurių jautrumas zidovudinui, lamivudinui ar nevirapinui yra sumažėjęs, buvo jautrūs nelfinavirui *in vitro*.

In vivo. Pacientų, gydytų vien nelfinaviru arba nelfinaviru kartu su zidovudinu ir lamivudinu ar stavudinu, bendrasis galimų įvertinti virusų izoliatų (n=157) proteazių D30N mutacijų dažnis buvo 54,8 %. Bendrasis kitų mutacijų, susijusių su pirminiu PI atsparumu, L90M pasikeitimo atžvilgiu buvo 9,6 %, o pasikeitimų 48, 82 ir 84 padėtyse nepastebėta.

Klinikiniai farmakodinamikos duomenys. Vartojant nelfinavirą monoterapijai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, sumažėja virusų kiekis ir padidėja CD4 ląstelių skaičius ŽIV-1 serologiškai teigiamų pacientų kraujyje. ŽIV RNR kiekio sumažėjimas nelfinavirą monoterapijai vartojusiems pacientams buvo mažesnio laipsnio ir trumpesnis. Monoterapijai arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais vartojamo nelfinaviro poveikis ligos aktyvumo biologiniams žymekliams, CD4 ląstelių skaičiui ir virusinės RNR kiekiui, tirtas kelių tyrimų, kuriuose dalyvavo ŽIV-1 infekuoti pacientai, metu.

Vaisto vartojimo du kartus per parą efektyvumas buvo palygintas su VIRACEPT 250 mg tablečių vartojimo tris kartus per parą efektyvumu, skiriant jį pacientams, negydytiems proteazės inhibitoriais. Atsitiktinio atviro tyrimo metu lygintas ŽIV RNR kiekio sumažėjimas, kurį anksčiau proteazės inhibitorių nevartojusiems pacientams sukelia nelfinaviras, vartojamas po 1250 mg 2 kartus per parą ar po 750 mg 3 kartus per parą kartu su stavudinu, po 30-40 mg 2 kartus per parą, ir lamivudinu, po 150 mg 2 kartus per parą.

Dalis pacientų, kuriems 48-ą savaitę nustatytas mažesnis už įmanomą suskaičiuoti ŽIV RNR kiekis (jautriu ir ultrajautriu tyrimu)				
Tyrimas	Analizė	VIRACEPT 2 kartus per parą (%)	VIRACEPT 3 kartus per parą (%)	95 % pasikliautinasis intervalas
Jautrus	Tyrimo duomenys	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	PAD	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	KG (NB=N)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrajautrus	Tyrimo duomenys	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	PAD	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	KG (NB=N)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

PAD – paskutinės analizės duomenys.

KG – ketinimas gydyti

NB=N – nebaigtas gydymas=nesėkmė

Vartojant nelfinavirą 2 kartus per parą, plazmoje susidarė reikšmingai didesnė didžiausia nelfinaviro koncentracija, lyginant su ta, kuri susidarė vartojant jį 3 kartus per parą. Kitų nelfinaviro farmakokinetikos rodiklių skirtumai buvo maži ir statistiškai nereikšmingi, jie neparodė vienos šio vaisto vartojimo tvarkos pranašumo prieš kitą. 542 tyrimai, kurio dauguma dalyvių anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų, statistiškai reikšmingo 2 ir 3 kartus per parą vartojamo nelfinaviro veiksmingumo skirtumo neparodė, tačiau šių duomenų reikšmė antiretrovirusinių vaistų anksčiau vartojusiems pacientams nežinoma.

Tyrimo metu 297 ŽIV-1 serologiškai teigiamieji pacientai vartojo zidovudiną ir lamivudiną kartu su nelfinaviru (dviem skirtingomis dozėmis) arba tik zidovudiną ir lamivudiną. Iki tyrimo vidutinis CD4 ląstelių skaičius buvo 288 ląstelės/mm³, vidutinė ŽIV RNR koncentracija plazmoje – 5,21 log¹⁰ (t.y. 160394) kopijų/ml. Vidutinis ŽIV RNR koncentracijos plazmoje sumažėjimas, po 24 savaičių PGR (polimerazės grandinės reakcijos) tyrimu (jautrumo riba < 400 kopijų/ml) nustatytas pacientams, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusiems po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą, buvo 2,33 log¹⁰, vartojusiems tik zidovudiną ir lamivudiną – 1,34 log¹⁰. Po 24 savaičių ŽIV RNR koncentracija plazmoje buvo mažesnė už įmanomą nustatyti šiuo tyrimu (< 400 kopijų/ml) 81 % pacientų, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusių po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą bei 8 % pacientų, vartojusių tik zidovudiną ir lamivudiną. Po 24 savaičių vidutinis CD4 ląstelių skaičius pacientų, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusių po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą, kraujyje buvo padidėjęs 150 ląstelių/mm³, vartojusių tik zidovudiną ir lamivudiną – 95 ląstelės/mm³. Po 48 savaičių maždaug 75 % pacientų, kartu su zidovudinu ir lamivudinu vartojusių po 750 mg nelfinaviro 3 kartus per parą, plazmoje ŽIV RNR koncentracija išliko mažesnė negu įmanoma nustatyti minėtuoju tyrimu (< 400 kopijų/ml). Šios grupės pacientams vidutinis po 48 savaičių nustatytas CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas buvo 198 ląstelės/mm³.

Reikšmingų nelfinaviro saugumo ir toleravimo skirtumų, jį vartojant 2 ir 3 kartus per parą, nenustatyta. Abiejose grupėse įvairaus intensyvumo nepageidaujamų poveikių patyrusių pacientų procentas buvo vienodas (nuo kartu vartotų vaistų nepriklausė).

Kai kuriuos ŽIV-1 proteazės inhibitorius daugiausia metabolizuoja CYP3A4. Jų koncentracijos lygį plazmoje galima padidinti nedidelėmis dozėmis kartu vartojant CYP3A4 metabolizmo inhibitorių ritonavirą. Pagal gydymo kai kuriais proteazių inhibitoriais (kurie yra minėtos sąveikos veiksniai) paradigmas, tam, kad padidinti proteazių inhibitorių lygį plazmoje bei optimizuoti antivirusinį efektą, mažomis dozėmis kartu reikia vartoti ritonavirą („skatinimas“). Nelfinaviro (daugiausia jo metabolizuoja CYP2C19 ir tik nedidelę dalį CYP3A4), kuomet kartu su juo vartojamas ritonaviras,

koncentracija plazmoje padidėja tik nežymiai, todėl kartu su nelfinaviru skirti mažų ritonaviro dozių nereikia. Nelfinaviru (neskatinamo) ir ritonaviru skatinamų proteazės inhibitorių saugumas ir veiksmingumas buvo palygintas dviejuose tyrimuose, minėtus inhibitorius kombinuojant su kitais antivirusiniais preparatais.

M98-863 yra dvigubai aklas, atsitiktinai parinktų ir prieš tai negydytų 653 pacientų tyrimas, kuriuo lyginamas poveikis nelfinaviro (750 mg tris kartus per parą, n=327) ir lopinaviro/ritonaviro (400/100 mg du kartus per parą, n=326), kiekvieną jų skiriant kartu su lamivudinu (150 mg du kartus per parą) ir stavudinu (40 mg du kartus per parą). Nelfinaviru ir lopinaviro/ritonaviru gydytų pacientų grupėse, ŽIV-1 RNR pradinio taško mediana buvo atitinkamai $4,98 \log^{10}$ kopijų/ml ir $5,01 \log^{10}$ kopijų/ml. CD4⁺ ląstelių skaičiaus pradinio taško mediana abiejose grupėse buvo 232 ląstelės/mm³. 48 gydymo savaitę, 63 % nelfinaviro ir 75 % lopinaviro/ritonaviro grupių pacientų turėjo < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR. Tuo tarpu 52 % nelfinaviro ir 67 % lopinaviro/ritonaviro pacientų turėjo < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR (įtraukti visi pacientai, kuriuos iš pradžių buvo ketinama gydyti [*intent-to-Treat* analizė]; atkritimas arba gydymo nutraukimas buvo prilygintas nesėkmei). Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas, lyginant su pradiniu lygiu, nelfinaviro ir lopinaviro/ritonaviro grupėse 48 savaitę buvo atitinkamai 195 ląstelės/mm³ ir 207 ląstelės/mm³. Lyginant su nelfinaviro grupe, statistiškai žymiai didesnėje lopinaviro/ritonaviro grupės dalyje, pacientų ŽIV-1 RNR koncentracija po 48 gydymo savaičių buvo < 50 kopijų/ml.

APV30002 yra atviras, atsitiktinai parinktų, prieš tai negydytų 649 pacientų su pažengusia liga tyrimas, kuriuo yra lyginamas poveikis fosamprenaviro/ritonaviro (1400 mg/200 mg kartą per parą, n=322) ir nelfinaviro (1250 mg du kartus per parą, n=327), kiekvieną jų skiriant kartu su lamivudinu (150 mg du kartus per parą) ir abakaviru (300 mg du kartus per parą). ŽIV-1 RNR pradinio taško mediana abiejose pacientų grupėse buvo $4,8 \log^{10}$ kopijų/ml. CD4⁺ ląstelių skaičiaus pradinio taško mediana nelfinaviro ir fosamprenaviro/ritonaviro grupėse buvo atitinkamai 177 ir 166×10^6 ląstelių/l. 48 gydymo savaitę, 68 % pacientų, gydytų nelfinaviro grupėje, ir 69 % pacientų, gydytų fosamprenaviro/ritonaviro grupėje, būklės pablogėjimas nebuvo nustatytas ir jų plazmoje buvo < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR. Tuo tarpu nelfinaviro grupėje 53 % pacientų ir fosamprenaviro/ritonaviro grupėje 55 % pacientų turėjo < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR (*intent-to-treat* analizė; atkritimas arba gydymo nutraukimas buvo prilygintas nesėkmei). Po 48 savaičių nelfinaviro ir fosamprenaviro/ritonaviro grupėse vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus padidėjimas buvo atitinkamai 207 ląstelės/mm³ ir 203 ląstelės/mm³. Nelfinaviro grupėje (17 %), daugiau pacientų nei fosamprenaviro/ritonaviro grupėje (7 %), patyrė virusologinę nesėkmę. Dėl gydymo NAATI pasireiškiantis atsparumas fosamprenaviro/ritonaviro atveju pasitaikė žymiai rečiau nei nelfinaviro atveju (13 % prieš 57 %; p<0,001).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nelfinaviro farmakokinetika tirta sveikų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų organizme. Reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų organizme nenustatyta.

Absorbcija. Išgėrus vieną 500-750 mg dozę (2-3 tabletes po 250 mg) arba vartojant kartotines dozes valgant, didžiausia nelfinaviro koncentracija plazmoje paprastai susidaro po 2-4 valandų.

Nelfinavirą vartojant po 750 mg kas 8 valandas 28 dienas (nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai), vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo 3–4 µg/ml, mažiausia, t. y., prieš geriant kitą dozę – 1–3 µg/ml. Pastebėta, kad didinant vienkartinę nelfinaviro dozę, koncentracija plazmoje neproporcingai padidėja, tačiau vartojant šį vaistą kartotinėmis dozėmis, to nepastebėta.

Tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV teigiami pacientai, metu lyginta nelfinaviro farmakokinetika 28 dienas geriant šį vaistą po 1250 mg 2 kartus per parą ir po 750 mg – 3 kartus per parą. 10 pacientų, vartojusių VIRACEPT 2 kartus per parą, plazmoje nelfinaviro C_{max} buvo $4,0 \pm 0,8$ µg/ml, mažiausioji ryte – $2,2 \pm 1,3$ µg/ml, mažiausioji vakare – $0,7 \pm 0,4$ µg/ml. 11 pacientų, vartojusių VIRACEPT 3 kartus per parą, plazmoje didžiausia nelfinaviro koncentracija buvo $3,0 \pm 1,6$ µg/ml, mažiausioji ryte – $1,4 \pm 0,6$ µg/ml, mažiausioji vakare – $1,0 \pm 0,5$ µg/ml. Skirtumas tarp mažiausios nelfinaviro

koncentracijos ryte ir po pietų arba vakare taip pat nustatytas sveikų savanorių plazmoje, kurie vartojo šį vaistą 3 ir 2 kartus per parą tiksliais, atitinkamai, 8 val. ir 12 val. intervalais.

2 ir 3 kartus per parą vartojamo nelfinaviro farmakokinetika yra panaši. Pacientų nelfinaviro AUC₀₋₂₄, vartojant 1250 mg du kartus per parą, buvo 52,8±15,7 µg·val./ml (n=10), o vartojant 750 mg tris kartus per parą – 43,6±17,8 µg·val./ml (n=11). Abiem atvejais visą vaisto vartojimo intervalą minimali jo ekspozicija išlieka bent 20 kartų didesnė už vidutinę IC₉₅. *In vitro* gautų duomenų reikšmė vaisto stiprumui ir klinikiniam rezultatui nežinoma. Pastebėta, kad didinant vienkartinę nelfinaviro dozę, koncentracija plazmoje neproporcingai padidėja, tačiau vartojant šį vaistą kartotinėmis dozėmis, to nepastebėta.

VIRACEPT absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

Maisto įtaka išgerto vaisto absorbcijai

Maistas didina ekspoziciją nelfinaviru ir mažina nelfinaviro farmakokinetikos svyravimus, palyginti su būkle nevalgius. Vieno tyrimo metu sveiki savanoriai pavartojo VIRACEPT 250 mg tablečių vienkartinę 1250 mg dozę (5 tabletes) nevalgę arba pavalgę (tris skirtingo kaloringumo ir skirtingo riebumo patiekalus). Kito tyrimo metu sveiki savanoriai pavartojo vienkartinę 1250 mg VIRACEPT dozę (5 tabletes po 250 mg) nevalgę arba pavalgę (du skirtingo riebumo patiekalus). Šių dviejų tyrimų rezultatai pateikiami toliau.

Nelfinaviro AUC, C_{max} ir T_{max} padidėjimas išgėrus 1250 mg VIRACEPT (5 × 250 mg tablečių) dozę pavalgiusių tiriamųjų organizme, lyginant su nevalgiusiais tiriamaisiais

Kkal kiekis	Riebalų %	Tiriamųjų skaičius	Kiek kartų padidėjo AUC	Kiek kartų padidėjo C _{max}	T _{max} pailgėjimas (val.)
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

Nelfinaviro AUC, C_{max} ir T_{max} padidėjimas išgėrus 1250 mg VIRACEPT (5 × 250 mg tablečių) dozę pavalgiusių neriebaus (20 %) ir riebaus (50 %) maisto tiriamųjų organizme, lyginant su nevalgiusiais tiriamaisiais

Kkal kiekis	Riebalų %	Tiriamųjų skaičius	Kiek kartų padidėjo AUC	Kiek kartų padidėjo C _{max}	T _{max} pailgėjimas (val.)
500	20	n = 22	3,1	2,5	1,8
500	50	n = 22	5,1	3,8	2,1

Ekspoziciją nelfinaviru galima padidinti didinant kartu su VIRACEPT vartojamo maisto kaloringumą arba riebumą.

Pašikisčių masė. Daug nelfinaviro serume susijungia su baltymais (≥ 98 %). Apskaičiuotasis pašikisčių masės tūris gyvūnų ir žmonių organizmuose (2-7 l/kg) yra didesnis už bendrą juose esančio vandens tūrį, o tai rodytų, kad daug nelfinaviro patenka į audinius.

Metabolizmas. Tyrimų *in vitro* duomenimis, nelfinavirą metabolizuoja daug citochromo P450 izoformų, įskaitant: CYP3A, CYP2C19/C9 ir CYP2D6. Plazmoje rastas vienas pagrindinis ir keli antraeiliai oksidacijos metu susidarę metabolitai. Pagrindinio oksidacijos metu susidariusio metabolito M8 (*tert-butyl* hidroksinelfinaviro) antivirusinis aktyvumas *in vitro* yra toks pat kaip nepakitusio nelfinaviro; jo susidarymą katalizuoja polimorfinis citochromas CYP2C19. Paaiškėjo, kad tolesnį M8 skaidymą katalizuoja CYP3A4. Asmenų, kurių CYP2C19 aktyvumas normalus, šio metabolito koncentracija plazmoje sudaro maždaug 25 % suminės su nelfinaviru susijusių medžiagų koncentracijos. Manoma, kad asmenų, kurių CYP2C19 aktyvumas nedidelis, arba pacientų, kartu gydomų stipriais CYP2C19 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių), nelfinaviro koncentracija kraujo plazmoje

turėtų būti padidėjusi, o *tert-butil* hidroksinelfinaviro koncentracija – nedidelė arba jos neišmatuota išmatuoti.

Eliminacija. Geriamojo nelfinaviro klirensas, išgėrus vieną dozę (24-33 l/val.) ir vartojant šį vaistą kartotinėmis dozėmis (26-61 l/val.), rodo vidutinį arba didelį kepenų biologinį prieinamumą. Nelfinaviro galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje paprastai būna 3,5-5 val. Didžioji radioaktyvumo dalis (87 %), išgėrus 750 mg ¹⁴C žymėto nelfinaviro, randama išmatose. 22 % išmatose randamo radioaktyvumo yra susiję su nelfinaviru, 78 % – su daugeliu oksidacijos metu susidariusių metabolitų. Šlapime buvo rasta tik 1-2 % vaisto dozės, kurių didžiąją dalį sudarė nepakitęs nelfinaviras.

Specialių pacientų grupių farmakokinetika

Vaikai

2-13 metų vaikų organizme geriamojo nelfinaviro klirensas yra maždaug 2-3 kartus didesnis negu suaugusiųjų (skirtingų vaikų organizme gerokai skiriasi). Skiriant VIRACEPT geriamųjų miltelių arba tablečių po maždaug 25-30 mg/kg 3 kartus per parą dozę su maistu, plazmoje susidaro panaši pusiausvyrinė nelfinaviro koncentracija į suaugusiųjų, vartojančių po 750 mg šio vaisto 3 kartus per parą.

Nelfinaviro farmakokinetika tirta penkių klinikinių tyrimų su vaikais nuo gimimo iki 13 metų amžiaus metu. VIRACEPT buvo duodamas tris arba du kartus per parą su maistu arba įprastų valgymų metu. Dozavimas ir susijusios AUC₂₄ reikšmės pateikiamos toliau.

Nelfinaviro pusiausvyrinė AUC₂₄, tiriant vaikus

Protokolo nr.	Dozavimas ¹	N ²	Amžius	Kartu su Viracept valgytas maistas	AUC ₂₄ (mg×val./l) Aritmetinis vidurkis ± SN
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg triskart per parą	14	2-13 metų	Milteliai vartoti kartu su pienu, pieno mišiniu, pudingu ar vandeniu kaip lengvo maisto dalis. Tabletės vartotos kartu su lengvu maistu	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg dukart per parą	6	3-11 metų	Kartu su maistu	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg triskart per parą	4	2-9 mėnesių	Kartu su pienu	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg dukart per parą	12	2-9 mėnesių	Kartu su pienu	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg dukart per parą	10	6 savaitių 1 savaitės	Milteliai vartoti kartu su vandeniu, pienu, pieno mišiniu, sojos mišiniu, sojos pienu, pudingu ar maisto papildais	44,1 ± 27,4 45,8 ± 32,1

¹ Dozė pagal protokolą (faktinės dozės ribos)

² N – asmenų, kurių farmakokinetikos tyrimo rezultatus buvo galima įvertinti, skaičius
C_{min} duomenys lentelėje nepateikti, nes ne visuose tyrimuose jie nustatyti

Taip pat turimi 86 pacientų (nuo 2 iki 12 metų), gavusių VIRACEPT po 25–35 mg/kg triskart per parą, farmakokinetikos duomenys buvo gauti atliekant klinikinį tyrimą AG1343-556. Jo metu gauti farmakokinetikos duomenys svyravo labiau negu atliekant kitus tyrimus su vaikais; AUC₂₄ 95 % pasikliautinas intervalas svyravo nuo 9 iki 121 mg×val./l.

Apskritai, VIRACEPT vartojimas gydant vaikus yra susijęs su labai įvairia vaisto ekspozicija. Šio didelio įvairumo priežastis nėra žinoma, tačiau ji gali priklausyti nuo sergančių vaikų nepastovaus maisto vartojimo.

Senyvi asmenys

Duomenų apie nelfinaviro farmakokinetiką senyvų pacientų organizme nėra.

Kepenų veiklos sutrikimas

Kartotinių nelfinaviro dozių farmakokinetika ŽIV infekuotų pacientų, kuriems buvo kepenų veiklos nepakankamumas, organizme nebuvo tirta.

Nelfinaviro farmakokinetika tirta vieną 750 mg dozę išgėrusių kepenų nepakankamumu sergančių pacientų ir sveikų savanorių organizme. Pacientų, sergančių A, B arba C klasės pagal *Child-Turcotte* klasifikaciją kepenų funkcijos nepakankamumu, plazmoje nelfinaviro AUC buvo 49-69 % didesnis negu sveikų savanorių. Remiantis šio tyrimo duomenimis, specialaus nelfinaviro dozavimo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams rekomenduoti negalima.

Antrame klinikiniame tyrime buvo vertinta nelfinaviro (vartoto po 1250 mg dukart per parą 2 savaites) pusiasvyrinė farmakokinetika, tiriant suaugusius ŽIV serologiškai neigiamus tiriamuosius, kuriems buvo lengvas (pagal *Child-Pugh* A; n = 6) arba vidutinio sunkumo (pagal *Child-Pugh* B; n = 6) kepenų veiklos sutrikimas. Lyginant su kontrolinės grupės tiriamaisiais, kurių kepenų veikla buvo normali, pacientų, kurių kepenų veikla buvo lengvai sutrikusi, nelfinaviro AUC ir C_{max} reikšmingai nesiskyrė, o tiriamųjų, kurių kepenų veikla buvo vidutiniškai sutrikusi, minėti rodmenys buvo atitinkamai 62 % ir 22 % didesni.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų *in vitro* metu klonuoti žmogaus kalio kanalai (hERG) buvo slopinami didelėmis nelfinaviro ir jo veiklaus metabolito M8 koncentracijomis. hERG kalio kanalai buvo užblokuoti, kai nelfinaviro ir M8 koncentracijos buvo 20 %, tai, atitinkamai, yra nuo keturių iki penkių kartų bei septyniasdešimt kartų daugiau, nei vidutinė terapinė dozė. Beje, duodant panašias dozes šunims ar eksperimentuojant su izoliuotu širdies audiniu nestebėt elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimo. Klinikinių šių *in vitro* duomenų reikšmė nėra aiški, nors remiantis duomenimis apie produktus, kurie ilgina QT intervalą, hERG kalio kanalų blokavimas daugiau nei 20 % gali turėti klinikinę reikšmę. Todėl perdozavus vaisto reikėtų pagalvoti apie QT intervalo pailgėjimo galimybę (žr. 4.9 skyrių).

Ūminis ir lėtinis toksinis poveikis. Per os duodamo nelfinaviro ūminio ir lėtinio toksiškumo tyrimai atlikti su pelėmis (paros dozė – 500 mg/kg), žiurkėmis (paros dozė – iki 1000 mg/kg) ir beždžionėmis (paros dozė – iki 800 mg/kg). Žiurkėms nustatytas padidėjęs kepenų svoris ir su doze susijusi skydliaukės folikulinų ląstelių hipertrofija. Beždžionėms nustatytas svorio mažėjimas, bendras fizinis silpnėjimas ir bendro toksinio poveikio virškinimo traktui požymių.

Mutageniškumas. Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* su metaboline aktyvacija ir be jos nelfinaviro mutageninio ar genotoksinio poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumas. Dvejų metų trukmės nelfinaviro mesilato kancerogeniškumo tyrimas, duodant jo *per os*, buvo atliktas su pelėmis ir žiurkėmis. 1000 mg/kg per parą dozės pelėms neturėjo jokio akivaizdaus onkogeninio poveikio. Žiurkėms, kurioms buvo duodama nelfinaviro po 1000 mg/kg per parą, padažnėjo skydliaukės folikulinų ląstelių adenoma ir karcinoma (palyginus su kontroline grupe). Sisteminė ekspozicija joms buvo 3-4 kartus didesnė negu žmonėms, vartojantiems šį vaistą terapinėmis dozėmis. 300 mg/kg paros dozėmis skiriamas nelfinaviras sukėlė skydliaukės folikulinų ląstelių adenomos padažnėjimą. Nustatyta, kad ilgai žiurkėms duodamas nelfinaviras sukelia fermentų indukcijai būdingų pokyčių, dėl kurių joms (bet ne žmonėms) atsiranda polinkis skydliaukės

navikams. Įvertinus turimus duomenis, reikėtų manyti, kad kancerogeninio poveikio žmogui nelfinaviras neturėtų sukelti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių pagalbinių medžiagų

Tablečių šerdies:

kalcio silikatas,
krospovidonas,
magnio stearatas,
indigokarmino (E132) milteliai.

Tablečių dangalo:

hipromeliozė,
glicerolio triacetatas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

VIRACEPT plėvele dengtos tabletės tiekiamos DTPE plastikiniuose buteliukuose su DTPE vaikų neatidaru uždoriu, turinčiu PE sluoksnį. Buteliuke yra 270 arba 300 tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/97/054/004 – EU/1/97/054/005

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data – 1998 m. sausio 22 d.

Rinkodaros teisės atnaujinimo data – 2008 m. sausio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

VIRACEPT 50 mg/g geriamieji milteliai:

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

VIRACEPT 250 mg plėvele dengtos tabletės:

Roche Farma S.A.
C/Severo Ochoa 13
Polígono Ind. de Leganés
E-28914 Leganés
Ispanija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nebūtini.

• KITOS SĄLYGOS

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja atlikti klinikinius tyrimus ir papildomus farmakologinio budrumo stebėjimus, nurodytus Farmakologinio budrumo plane, kaip numatyta Rizikos valdymo plano (RVP) 2007 m. liepos 30 d. 1 versijoje, kuri pateikta Paraiškos rinkodaros teisei gauti 1.8.2. modulyje, ir visoje kituose RVP papildymuose, kuriems pritars CHMP komitetas.

Kaip numatyta CHMP komiteto išleistose Žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų gairėse, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas tuo pačiu metu kaip ir kita periodiškai atnaujinamas saugumo protokolas (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas

- Kai gaunama naujos informacijos, kuri gali įtakoti esamus saugumo reikalavimus, Farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą
- Per 60 dienų, kai įvykdomi svarbūs (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) darbų etapai
- Europos vaistų agentūrai pareikalavus

PASP: rinkodaros teisės turėtojas PASP teiks kasmet.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viracept 50 mg/g geriamieji milteliai
Nelfinaviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Buteliuke yra 144 g geriamųjų miltelių. Kiekviename geriamųjų miltelių grame yra nelfinaviro mesilato kiekis, atitinkantis 50 mg nelfinaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra saldiklio aspartamo (E951), sacharozės palmitato, kalio, natūralių ir sintetinių aromatizuojančių medžiagų ir kitų komponentų. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamieji milteliai, 144 g

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. LAIKAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalinga ruošti buteliuke

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje
Laikyti gamintojo pakuotėje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/054/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

viracept 50 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖS TEKSTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Viracept 50 mg/g geriamieji milteliai
Nelfinaviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename geriamųjų miltelių gramu yra 50 mg nelfinaviro (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra E951, sacharozės palmitato, kalio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

144 g

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negali naudoti buteliuke

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje
Laikyti gamintojo pakuotėje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

„Logotipas“

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/054/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viracept 250 mg plėvele dengtos tabletės
Nelfinaviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 292,25 mg nelfinaviro mesilato, atitinkančio 250 mg nelfinaviro laisvosios bazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra dažiklio indigokarmino (E132) ir kitų komponentų.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

270 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

Laikyti gamintojo pakuotėje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/054/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

viracept 250 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖS TEKSTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Viracept 250 mg plėvele dengtos tabletės
Nelfinaviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg nelfinaviro (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

270 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

Laikyti gamintojo pakuotėje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

„Logotipas“

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/054/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viracept 250 mg plėvele dengtos tabletės
Nelfinaviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 292,25 mg nelfinaviro mesilato kiekis, atitinkantis 250 mg nelfinaviro laisvosios bazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra dažiklio indigokarmino (E132) ir kitų komponentų.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

300 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Trima iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

Laikyti gamintojo pakuotėje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/054/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

viracept 250 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖS TEKSTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Viracept 250 mg plėvele dengtos tabletės
Nelfinaviras

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg nelfinaviro (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

300 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

Laikyti gamintojo pakuotėje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

„Logotipas“

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/97/054/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

VIRACEPT 50 mg/g geriamieji milteliai Nelfinaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Viracept ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viracept
3. Kaip vartoti Viracept
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viracept
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRACEPT IR KAM JIS VARTOJAMAS

Kas yra Viracept

Viracept sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos nelfinaviru, kuris yra „proteazės inhibitorius“. Jis priklauso vadinamųjų „antiretrovirusinių vaistų“ grupei.

Kam vartojamas Viracept

Kartu su kitais „antiretrovirusiniais“ vaistais Viracept vartojamas, nes:

- Veikia prieš žmogaus imunodeficitą virusus (ŽIV), todėl padeda sumažinti ŽIV dalelių skaičių Jūsų kraujyje.
- Padidina tam tikrų Jūsų kraujyje ląstelių skaičių, kurios padeda kovoti su infekcijomis. Šios ląstelės yra vadinamos CD4 baltieji kraujo kūneliai. Jei esate infekuotas ŽIV, tai jų skaičius ypač sumažėja. Tai padidina daugelio infekcijų pavojų.

ŽIV infekcijos Viracept neišgydo. Dėl to Jums ir toliau gali pasireikšti įvairios infekcijos arba kitos ligos. Gydydamas Viracept neužkerta Jums kelio perduoti ŽIV kitiems žmonėms lytinių santykių metu arba per kraują, todėl ir gydymosi Viracept metu būtinai naudokite tinkamas apsaugos priemones, kad virusu neužkrėstumėte kitų žmonių.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRACEPT

Viracept vartoti negalima, jeigu

- Jūs esate alergiškas nelfinavirui ar bet kuriai pagalbinei medžiagai (jos išvardintos 6 skyriuje „Kita informacija“);
- Jūs vartojate bet kurį iš vaistų, kurie išvardyti 2 skyriuje esančio skyrelio „Kitų vaistų vartojimas“ pirmoje dalyje „Nevartokite Viracept“.

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, nevartokite Viracept,

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- sergate inkstų ligomis;
- Jūsų kraujyje yra per daug cukraus (sergate diabetu);
- jeigu sergate reta paveldima kraujo liga, kuri vadinama hemofilija;
- jeigu sergate hepatitu B arba C. Jūsų gydytojas gali Jums paskirti nuolat atlikti kraujo tyrimus.

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Pacientai, sergantys kepenų ligomis

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B arba C ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, padidėjus sunkių ir potencialiai mirtinų nepageidaujamų reiškinių grėsmė, todėl reikia tirti kraują, kad būtų galima stebėti kepenų funkciją. Jei esate sirgęs kepenų liga, pasitarkite su gydytoju.

Kūno riebalai

Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali pakeisti Jūsų kūno formą, keisdamas kūno riebalų pasiskirstymą. Jums gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, gali padaugėti riebalų aplink pilvo ertmę (atsirasti „pilvukas“) ir vidaus organuose, padidėti krūtys arba gali daug riebalų nusikaupti nugarinėje sprando dalyje (atsirasti „buivolo kupra“). Šių pokyčių priežastis ir ilgalaikis poveikis sveikatai iki šiol nežinomas. Jei pastebėsite tokius pokyčius, pasitarkite su gydytoju.

Buvusios infekcijos požymiai

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija ir ypač tiems, kuriems oporūnizacija, pradėjus gydymą nuo ŽIV gali greitai pasireikšti ankstesnių infekcijų sukulto uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

Kaulų liga (osteonekrozė)

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebėsite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto ir augalinius preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikia todėl, kad Viracept gali pakeisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kai kurie vaistai gali pakeisti Viracept veikimą.

Nevartokite Viracept ir pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- kalcio dariniai, tokie kaip kabergolinas, ergotaminas ar lisuridas (vartojami Parkinsono ligai arba migrenai gydyti);
- augaliniai preparatai, kuriuose yra paprastųjų jonažolių (vartojami depresijai gydyti ar nuotaikai pagerinti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozės (TBC) profilaktikai ar gydymui);
- terfenadinas ir astemizolas (vartojami alergijos simptomams gydyti);
- pimozidas (vartojamas psichikos sutrikimams gydyti);
- amjodaronas ar chinidinas (vartojami širdies ritmo sutrikimams gydyti);
- fenobarbitalis ar karbamazepinas (vartojami epilepsijai gydyti);
- triazolamas ar geriamasis midazolamas (vartojami, kad padėtų užmigti ir (arba) sumažintų nerimą);
- cizapridas (vartojamas rėmeniui ir kitiems virškinimo sistemos sutrikimams gydyti);

- omeprazolas (vartojamas skrandžio ar žarnyno opoms gydyti);
- alfuzozinas (vartojamas gerybinei prostatos hiperplazijai (GPH) gydyti);
- sildenafilis (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti);
- simvastatinas ar lovastatinas (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti).

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, nevartokite Viracept ir pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- kiti vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti, pvz., ritonaviras, indinaviras, sakvinaviras ir delavirdinas, amprenaviras, efavirencas ar nevirapinas;
- geriamieji kontraceptikai („piliulės“). Viracept gali sumažinti šių vaistų veikimą, todėl kol vartojate Viracept reikia imtis kitokių apsaugos nuo nėštumo priemonių (pvz., naudotis prezervatyvais);
- kalcio kanalų blokatoriai, tokie kaip bepridilis (vartojami širdies ligoms gydyti);
- imunosupresantai, tokie kaip takrolimuzas ir ciklosporinas;
- skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai, tokie kaip lansoprazolas;
- flutikazonas (vartojamas šienligei gydyti);
- fenitoinas (vartojamas epilepsijai gydyti);
- metadonas (vartojamas priklausomybei nuo opiatų gydyti);
- sildenafilis (vartojamas norint sukelti ar palaikyti erekciją);
- tadalafilis (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti arba norint sukelti ar palaikyti erekciją);
- vardenafilis (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti arba norint sukelti ar palaikyti erekciją);
- ketokonazolas, itraconazolas ar flukonazolas (vartojami grybelinei infekcijai gydyti);
- rifabutinas, eritromicinas ar klaritromicinas (vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti);
- injekcinis midazolamas arba diazepamai (vartojami gydantis nuo nerimo ar nemigos);
- fluoksetinas, paroksetinas, imipraminas, amitriptilinas ar trazodonas (vartojami depresijai gydyti);
- atorvastatinas ar kiti statinai (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- salmeterolis (vartojamas bronchų astmai arba lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) gydyti);
- varfarinas (vartojamas kraujo krešulių susidarymo pavojui mažinti);
- kolchicinas (vartojamas paūmėjusiai podagrai arba Viduržemio jūros karštinei gydyti);
- bozentanai (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti).

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Viracept vartojimas su maistu ir gėrimais

Viracept geriamasis geriamas valgant. Tai užtikrins, kad Jūsų vartojamo vaisto Viracept gydymasis poveikis bus veiksmingiausias.

Nėštumas, apsisaugojimas nuo jo ir žindymo laikotarpis

- Jei esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite apie tai savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Viracept;
- Jei vartojate Viracept, kūdikio žindyti negalima, nes tokiu būdu galite savo kūdikį užkrėsti ŽIV;
- Viracept gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veikimą, todėl kol vartojate Viracept reikia imtis kitokių apsaugos nuo nėštumo priemonių (pvz., naudotis prezervatyvais);
- Prieš pradėdami vartoti bet kokį vaistą, būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimui vairuoti ir dirbti su mechanizmais Viracept neturi poveikio arba poveikis yra labai silpnas.

Svarbi informacija apie kai kurias Viracept pagalbines medžiagas

- Šio vaisto sudėtyje yra sacharozės, kuri yra tam tikros rūšies cukrus. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar neviršinate kokių nors angliavandenių, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite savo gydytojui. Kiekvienoje dozėje yra daugiau kaip 5,9 mg sacharozės. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams būtina į tai atsižvelgti.
- Šio vaisto sudėtyje yra aspartamo, iš kurio susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija;
- Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

3. KAIP VARTOTI VIRACEPT

Viracept visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprastinė dozė yra nurodyta toliau. Laikykitės pateiktų nurodymų, nes kitaip nepatirsite viso Viracept poveikio.

Viracept milteliai yra skirti tiems pacientams, kurie negali nuryti tablečių. Viracept tabletės įprastai skiriamos suaugusiems ir vyresniems vaikams. Jaunesni vaikai, kurie jau mugeba nuryti tabletes, jas gali vartoti vietoje geriamųjų miltelių. Jeigu Jūs norite vartoti tabletes vietoje geriamųjų miltelių, žiūrėkite Viracept 250 mg tablečių Pakuotės lapelį.

Kaip paruošti Viracept

Vaisto dėžutėje yra du matavimo samteliai:

- 1 gramo talpos (1 g) baltasis samtelis;
- 5 gramų talpos (5 g) mėlynasis samtelis.

Pasemkite pilną samtelį miltelių. Jūs galite miltelių perteklių samtelyje nubraukti kito samtelio rankenėle (žr. paveikslėlį žemiau).



- Jūs galite miltelius sumaišyti su nedideliu kiekiu vandens, pieno, vaikams skirtu pieno mišinio, sojos mišinio, sojos pieno, skystų maisto papildų arba pudingo.
- Jeigu Jūs mišinio iš karto nesuvartojate, galite jį laikyti šaldytuve, tačiau ne ilgiau kaip 6 valandas.
- Miltelių negalima maišyti su apelsinų sultimis, obuolių tyrė arba kitais rūgščiais skysčiais ar maistu. Dėl to mišinys gali tapti kartaus skonio.
- Nesumaišykite miltelių su skysčiais originalioje talpyklėje.

Vartojant šį vaistą

- **Viracept gerkite valgio metu. Tai padės Jūsų organizmui iš šio vaisto gauti didžiausią naudą.**
- Kaskart išgerkite visą mišinį, kuri pasidarote. Tai užtikrins, kad suvartojate visą Jums reikalingą vaisto dozę.
- Išgerkite kasdien visas Jums paskirtas dozes tinkamu laiku. Tai padės vaistui veikti visa jėga.
- Nenutraukite vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Kiek vartoti**Suaugusieji ir vyresni kaip 13 metų vaikai**

Viracept miltelius galima vartoti arba du kartus per parą arba tris kartus per parą valgio metu.

1 lentelėje pateiktos įprastos dozės.

1 lentelė.

Dozė suaugusiems ir vyresniems kaip 13 metų vaikams			
Kaip dažnai reikia vartoti	Samtelių skaičius		Kiek iš viso miltelių reikia pavartoti (gramais)
	Mėlynas samtelis (5 g)	Baltas samtelis (1 g)	
Du kartus per parą	5	-	25 g
Tris kartus per parą	3	-	15 g

Vaikai nuo 3 iki 13 metų

Nuo 3 iki 13 metų vaikams Viracept miltelių dozė apskaičiuojama pagal jų kūno svorį. Jūs galite savo vaikui šį vaistą duoti arba du kartus per parą valgio metu, arba tris kartus per parą valgio metu.

Du skirtingi dozavimo būdai pateikti atskirose lentelėse žemiau.

- **2 lentelė.** Jei vaistą duodate **du kartus per parą**, turite kaskart duoti po 50-55 mg nelfinaviro kiekvienam kūno svorio kilogramui.
- **3 lentelė.** Jei vaistą duodate **tris kartus per parą**, turite kaskart duoti po 25-35 mg nelfinaviro kiekvienam kūno svorio kilogramui.

2 lentelė.

Du kartus per parą geriamos miltelių dozės 3 – 13 metų vaikams			
Jūsų vaiko kūno svoris	Samtelių skaičius		Kiek iš viso miltelių reikia pavartoti (gramais)
	Mėlynas samtelis (5 g)	Baltas samtelis (1 g)	
7,5 iki 8,5 kg	1	plius 3	8 g
8,5 iki 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 iki 12 kg	2	plius 2	12 g
12 iki 14 kg	2	plius 4	14 g
14 iki 16 kg	3	plius 1	16 g
16 iki 18 kg	3	plius 3	18 g
18 iki 22 kg	4	plius 1	21 g
virš 22 kg	5	-	25 g

3 lentelė.

Tris kartus per parą geriamos miltelių dozės 3 – 13 metų vaikams			
Jūsų vaiko kūno svoris	Samtelių skaičius		Kiek iš viso miltelių reikia pavartoti (gramais)
	Mėlynas samtelis (5 g)	Baltas samtelis (1 g)	
7,5 iki 8,5 kg	1	-	5 g
8,5 iki 10,5 kg	1	plius 1	6 g
10,5 iki 12 kg	1	plius 2	7 g
12 iki 14 kg	1	plius 3	8 g
14 iki 16 kg	2	-	10 g
16 iki 18 kg	2	plius 1	11 g
18 iki 22 kg	2	plius 3	13 g
virš 22 kg	3	-	15 g

Pavartojus per didelę Viracept dozę

Jei išgėrėte didesnę Viracept dozę, nei reikėjo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba tuoj pat vykite į artimiausią ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę. Labai didelės Viracept dozės, be kitų simptomų, gali sutrikdyti širdies ritmą.

Pamiršus pavartoti Viracept

Jeigu Jūs pamiršote laiku išgerti dozę, išgerkite ją nedelsdami, kai tik prisiminsite.

- Vis dėlto jeigu jau beveik atėjęs laikas gerti naują dozę, negerkite praleistosios.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Viracept

Nenutraukite vaisto vartojimo, prieš tai nepasitęsę su gydytoju. Išgerkite kasdien visas Jums paskirtas dozes tinkamu laiku. Tai padės vaistui veikti visą dieną.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viracept, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dėl šio vaisto vartojimo Jums gali pasireikšti žemiau paminėti šalutiniai poveikiai.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių:

- **alerginė reakcija.** Jos požymiai gali būti dusulys, karščiavimas, niežulys, veido patinimas ar išbėrimas, dėl kurio kartais gali atsirasti pūslių.
- **sustiprėjęs kraujavimas, jei sergate hemofilija.** Jei sergate hemofilija A ar hemofilija B, retais atvejais kraujavimas gali sustiprėti.
- **kaulų nekrozė (osteonekrozė).** Jos požymiai gali būti sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių) ir pasunkėję judesiai. Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą).
- **infekcija.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, gali greitai pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš aukščiau paminėtų šalutinių poveikių.

Kiti galimi šalutiniai poveikiai, kuomet reikia pasitarti su gydytoju

Jeigu pasireiškė bet koks šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- viduriavimas.

Dažnas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- išbėrimas,
- vidurių pūtimas,
- šleikštulys,
- baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų), kurie kovoja prieš infekciją, kiekio sumažėjimas,
- pakitę kraujo tyrimo rodmenys, kurie parodo, kaip veikia kepenys arba raumenys.

Nedažnas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- vėmimas,
- kasos uždegimas. Jo požymis gali būti stiprus pilvo skausmas, kuris plinta į nugarą,
- Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali pakeisti Jūsų kūno formą, keisdamas kūno riebalų pasiskirstymą. Jums gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, gali padaugėti riebalų aplink pilvo ertmę (atsirasti "pilvukas") ir vidaus organuose, padidėti krūtys arba gali daug riebalų susikaupiti nugarinėje sprando dalyje (atsirasti "buivolo kupra"). Šių pokyčių priežastis ir ilgalaikis poveikis sveikatai iki šiol nežinomas.

Retas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- pagelsta oda ir akys. Tai galėtų rodyti esant kepenų ligą, tokia kaip kepenų uždegimas ar gelta,
- sunki išbėrimo forma (*erythema multiforme*),
- pilvo patinimas,
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas) arba pasunkėjo jau esantis cukrinis diabetas,
- Aprašyta atvejų, kuomet pasireiškė raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, ypač proteazės inhibitorius vartojant kartu su nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs ir pasireiškė raumenų degeneracija (rabdomiolizė).

Taip pat buvo pastebėti ir šie šalutiniai poveikiai:

- Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas taip pat gali būti sukelti pieno rūgšties ar cukraus kiekio kraujyje padidėjimą, hipotenziją (padidėjęs riebalų kiekis kraujyje) ar atsparumą insulinui.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija).
- Plaučių liga (pneumonija).
- Cukrinis diabetas ar padidėjęs cukraus kiekis kraujyje buvo pastebėtas pacientams, vartojusiems šį vaistą arba kaip proteazių inhibitorių.

Šalutinis poveikis vaikams

Klinikinių tyrimų metu Viracept vartojo apie 400 vaikų ir naujagimių (nuo 0 iki 13 metų amžiaus).

Vaikams ir naujagimiams pastebėtas šalutinis poveikis yra panašus kaip ir suaugusiesiems.

Dažniausiai užregistruotas šalutinis poveikis vaikams yra viduriavimas. Dėl šalutinio poveikio gydymą Viracept reikėjo nutraukti retai.

5. KAIP LAIKYTI VIRACEPT

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Nevartokite ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje.
- Paruoštą tirpalą galima laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 6 valandas.

6. KITA INFORMACIJA

Viracept sudėtis

- Veiklioji Viracept medžiaga yra nelfinaviras. Kiekviename geriamųjų miltelių grame yra nelfinaviro mesilato kiekis, kuris atitinka 50 mg nelfinaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, maltodekstrinas, dvibazis kalio fosfatas, kros повідonas, hidroksipropilmetilceliuliozė, aspartamas (E951), sacharozės palmitatas ir natūralios bei sintetinės aromatizuojančios medžiagos.

Viracept išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viracept 50 mg/g geriamieji milteliai yra balti ar balkšvi. Jie tiekiami plastiko buteliukuose su vėdinimo neitidaromu plastiko uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 144 gramai geriamųjų miltelių, taip pat pridėdami 1 g (baltas) ir 5 g (mėlynas) samteliai.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 4 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 77 380

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 7 039831

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm-DD}

Naujausia išsamia informacija apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus interneto puslapius apie retas ligas ir jų gydymą.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

VIRACEPT 250 mg plėvele dengtos tabletės Nelfinaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Viracept ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viracept
3. Kaip vartoti Viracept
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viracept
6. Kita informacija

1. KAS YRA VIRACEPT IR KAM JIS VARTOJAMAS

Kas yra Viracept

Viracept sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos nelfinaviru, kuris yra „proteazės inhibitorius“. Jis priklauso vadinamųjų „antiretrovirusinių vaistų“ grupei.

Kam vartojamas Viracept

Kartu su kitais „antiretrovirusiniais“ vaistais Viracept vartojamas, nes:

- Veikia prieš žmogaus imunodeficitą virusus (ŽIV), todėl padeda sumažinti ŽIV dalelių skaičių Jūsų kraujyje.
- Padidina tam tikrų Jūsų kraujyje ląstelių skaičių, kurios padeda kovoti su infekcijomis. Šios ląstelės yra vadinamos CD4 baltieji kraujo kūneliai. Jei esate infekuotas ŽIV, tai jų skaičius ypač sumažėja. Tai padidina daugelio infekcijų pavojų.

ŽIV infekcijos Viracept neišgydo. Dėl to Jums ir toliau gali pasireikšti įvairios infekcijos arba kitos ligos. Gydydamas Viracept neužkerta Jums kelio perduoti ŽIV kitiems žmonėms lytinių santykių metu arba per kraują, todėl ir gydymosi Viracept metu būtinai naudokite tinkamas apsaugos priemones, kad virusu neužkrėstumėte kitų žmonių.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VIRACEPT

Viracept vartoti negalima, jeigu

- Jūs esate alergiškas nelfinavirui ar bet kuriai pagalbinei medžiagai (jos išvardintos 6 skyriuje „Kita informacija“);
- Jūs vartojate bet kurį iš vaistų, kurie išvardyti 2 skyriuje esančio skyrelio „Kitų vaistų vartojimas“ pirmoje dalyje „Nevartokite Viracept“.

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, nevartokite Viracept.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- sergate inkstų ligomis;
- Jūsų kraujyje yra per daug cukraus (sergate diabetu);
- jeigu sergate reta paveldima kraujo liga, kuri vadinama hemofilija;
- jeigu sergate hepatitu B arba C. Jūsų gydytojas gali Jums paskirti nuolat atlikti kraujo tyrimus.

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Pacientai, sergantys kepenų ligomis

Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B arba C ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, padidėjus sunkių ir potencialiai mirtinų nepageidaujamų reiškinių grėsmė, todėl reikia tirti kraują, kad būtų galima stebėti kepenų funkciją. Jei esate sirgęs kepenų liga, pasitarkite su gydytoju.

Kūno riebalai

Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali pakeisti Jūsų kūno formą, keisdamas kūno riebalų pasiskirstymą. Jums gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, gali padaugėti riebalų aplink pilvo ertmę (atsirasti „pilvukas“) ir vidaus organuose, padidėti krūtys arba gali daug riebalų nusikaupti nugarinėje sprando dalyje (atsirasti „buivolo kupra“). Šių pokyčių priežastis ir ilgalaikis poveikis sveikatai iki šiol nežinomas. Jei pastebėsite tokius pokyčius, pasitarkite su gydytoju.

Buvusios infekcijos požymiai

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija ir ypač tiems, kurie sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV gali greitai pasireikšti ankstesnės infekcijos sukkelto uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

Kaulų liga (osteonekrozė)

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebėsite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto ir augalinius preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikia todėl, kad Viracept gali pakeisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kai kurie vaistai gali pakeisti Viracept veikimą.

Nevartokite Viracept ir pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- kalcio dariniai, tokie kaip kabergolinas, ergotaminas ar lisuridas (vartojami Parkinsono ligai arba migrenai gydyti);
- augaliniai preparatai, kuriuose yra paprastųjų jonažolių (vartojami depresijai gydyti ar nuotaikai pagerinti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozės (TBC) profilaktikai ar gydymui);
- terfenadinas ir astemizolas (vartojami alergijos simptomams gydyti);
- pimozidas (vartojamas psichikos sutrikimams gydyti);
- amjodaronas ar chinidinas (vartojami širdies ritmo sutrikimams gydyti);
- fenobarbitalis ar karbamazepinas (vartojami epilepsijai gydyti);
- triazolamas ar geriamasis midazolamas (vartojami, kad padėtų užmigti ir (arba) sumažintų nerimą);
- cizapridas (vartojamas rėmeniui ir kitiems virškinimo sistemos sutrikimams gydyti);

- omeprazolas (vartojamas skrandžio ar žarnyno opoms gydyti);
- alfuzozinas (vartojamas gerybinei prostatos hiperplazijai (GPH) gydyti);
- sildenafilis (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti);
- simvastatinas ar lovastatinas (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti).

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, nevartokite Viracept ir pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- kiti vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti, pvz., ritonaviras, indinaviras, sakvinaviras ir delavirdinas, amprenaviras, efavirenzas ar nevirapinas;
- geriamieji kontraceptikai („piliulės“). Viracept gali sumažinti šių vaistų veikimą, todėl kol vartojate Viracept reikia imtis kitokių apsaugos nuo nėštumo priemonių (pvz., naudotis prezervatyvais);
- kalcio kanalų blokatoriai, tokie kaip bepridilis (vartojami širdies ligoms gydyti);
- imunosupresantai, tokie kaip takrolimusas ir ciklosporinas;
- skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai, tokie kaip lansoprazolas;
- flutikazonas (vartojamas šienligei gydyti);
- fenitoinas (vartojamas epilepsijai gydyti);
- metadonas (vartojamas priklausomybei nuo opiatų gydyti);
- sildenafilis (vartojamas norint sukelti ar palaikyti erekciją);
- tadalafilis (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti arba norint sukelti ar palaikyti erekciją);
- vardenafilis (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti arba norint sukelti ar palaikyti erekciją);
- ketokonazolas, itrakonazolas ar flukonazolas (vartojami grybelinei infekcijai gydyti);
- rifabutinas, eritromicinas ar klaritromicinas (vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti);
- injekcinis midazolamas arba diazepamą (vartojami gydantis nuo nerimo ar nemigos);
- fluoksetinas, paroksetinas, imipraminas, amitriptilinas ar trazodonas (vartojami depresijai gydyti);
- atorvastatinas ar kiti statinai (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- salmeterolis (vartojamas bronchų astmai arba lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) gydyti);
- varfarinas (vartojamas kraujo krešulių susidarymo pavojui mažinti);
- kolchicinas (vartojamas paūmėjusiai podagrai arba Viduržemio jūros karštinei gydyti);
- bozentanas (vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti).

Jei bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Viracept pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Viracept vartojimas su maistu ir gėrimais

Viracept tablečiai geriama valgant. Tai užtikrins, kad Jūsų vartojamo vaisto Viracept gydymasis poveikis bus veiksmingiausias.

Nėštumas, apsisaugojimas nuo jo ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite apie tai savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Viracept;
- Jei vartojate Viracept, kūdikio žindyti negalima, nes tokiu būdu galite savo kūdikį užkrėsti ŽIV;
- Viracept gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veikimą, todėl kol vartojate Viracept reikia imtis kitokių apsaugos nuo nėštumo priemonių (pvz., naudotis prezervatyvais);
- Prieš pradėdami vartoti bet kokį vaistą, būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimui vairuoti ir dirbti su mechanizmais Viracept neturi poveikio arba poveikis yra labai silpnas.

3. KAIP VARTOTI VIRACEPT

Viracept visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprastinė dozė yra nurodyta toliau. Laikykitės pateiktų nurodymų, nes kitaip nepatirsite viso Viracept poveikio.

Tabletės Viracept vartojamos per burną. Jas reikia nuryti nekramtytas, kartu su maistu. Nesugebantiems praryti tablečių suaugusiems ir vaikams Viracept tabletes, įdėjus jas į vandenį, galima sugirdyti taip:

- Įdėkite tabletes į pusę stiklinės vandens ir šaukštu sutrinkite;
- Kai tik tabletė bus disperguota, gautą drumstą melsvą tirpalą kruopščiai išmaišykite ir nedelsdami išgerkite;
- Norėdami būti tikri, kad suvartojate visą dozę, stiklinę išskalaukite puse stiklinės vandens ir tą vandenį išgerkite.

Rūgštaus maisto ar sulčių (pvz., apelsinų sulčių, obuolių sulčių ar obuolių padažo) kartu su Viracept vartoti nerekomenduojama, nes toks derinys gali įgauti kartų skonį.

Be to, galima vartoti Viracept 50 mg/g geriamuosius miltelius. Jeigu norite juos vartoti vietoje tablečių, žiūrėkite Viracept 50 mg/g geriamųjų miltelių Pakuotės lapelį.

Vartojant šį vaistą

- **Viracept gerkite valgio metu. Tai padės Jūsų organizmui iš šio vaisto gauti didžiausią naudą.**
- Išgerkite kasdien visas Jums paskirtas dozes tinkamu laiku. Tai padės vaistui veikti visa jėga.
- Nenutraukite vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Kiek vartoti

Suaugusieji ir vyresni kaip 13 metų vaikai

Viracept tabletes galima vartoti arba du kartus, per parą arba tris kartus per parą valgio metu. 1 lentelėje pateiktos įprastos dozės.

1 lentelė.

Dozė suaugusiems ir vyresniems kaip 13 metų vaikams		
Kaip dažnai reikia vartoti	Tablečių skaičius	Kiek reikia pavartoti (miligramais)
Du kartus per parą	5	1250 mg
Tris kartus per parą	3	750 mg

Vaiškai nuo 3 iki 13 metų

Nuo 3 iki 13 metų vaikams Viracept tablečių dozė apskaičiuojama pagal jų kūno svorį. Norėdami užtikrinti, kad Jūsų vaikas vartoja tinkamą paros dozę, atidžiai stebėkite vaiko kūno svorio didėjimą.

- Jeigu Jūsų vaikas sveria 18 kg ar daugiau, Jūs galite savo vaikui šias tabletes duoti arba du kartus per parą valgio metu, arba tris kartus per parą valgio metu.
- Jeigu Jūsų vaikas sveria mažiau kaip 18 kg, Jūs privalote šias tabletes jam duoti tris kartus per parą.

Du skirtingi dozavimo būdai pateikti atskirose lentelėse žemiau.

- **2 lentelė.** Jei vaistą duodate **du kartus per parą** (18 kg ar daugiau sveriančiam vaikui), turite kaskart duoti po 50-55 mg nelfinaviro kiekvienam kūno svorio kilogramui.

- **3 lentelė.** Jei vaistą duodate **tris kartus per parą**, turite kaskart duoti po 25-35 mg nelfinaviro kiekvienam kūno svorio kilogramui, **išskyrus 10,5 - 12 kg, 12 - 14 kg ir 18 - 22 kg sveriančius vaikus**. Tokiems vaikams kiekvieno valgymo metu reikia duoti skirtingą tablečių skaičių. Be to, lentelėje yra pagal vaiko kūno svorį pateiktas rekomenduojamas bendras Viracept tablečių skaičius, kiek jų reikia vaikui sugirdyti kiekvieną parą.

2 lentelė.

Du kartus per parą geriamos dozės 3 – 13 metų vaikams, sveriantiems daugiau kaip 18 kg	
Jūsų vaiko kūno svoris	Tablečių skaičius
Nuo 18 iki 22 kg	4
Daugiau kaip 22 kg	5

3 lentelė.

Tris kartus per parą geriamos dozės 3–13 metų vaikams, sveriantiems daugiau kaip 7,5 kg				
Jūsų vaiko kūno svoris.	Kiekvieno valgymo metu rekomenduojamas išgerti tablečių skaičius			Visos paros dozės tablečių skaičius
	Tablečių skaičius pusryčiaujant	Tablečių skaičius pietaujant	Tablečių skaičius vakarieniaujant	
nuo 7,5 iki 8,5 kg	1	1	1	3
nuo 8,5 iki 10,5 kg	1	1	1	3
nuo 10,5 iki 12 kg*	2	1	1	4
nuo 12 iki 14 kg*	2	1	2	5
nuo 14 iki 16 kg	2	2	2	6
nuo 16 iki 18 kg	2	2	2	6
nuo 18 iki 22 kg*	3	2	2	7
daugiau kaip 22 kg	3	3	3	9

* Tiek sveriantys vaikai kiekvieno valgymo metu turės vartoti nevienodą tablečių skaičių. Norėdamas įsitikinti, ar vaistas veikia taip gerai, kaip gali gydytojas turi stebėti Jūsų vaiko kraujyje esančių ŽIV dalelių ir CD4 baltųjų kraujo kūnelių skaičių.

Yra labai svarbu vartoti kiekvienai dozei teisingą tablečių skaičių. Jūs turite stebėti savo vaiką, kad jis kiekvieną kartą valgio metu suvartotų pagal kūno svorį rekomenduotą tablečių skaičių.

Pavartojus per didelę Viracept dozę

Jei išgėrėte didesnę Viracept dozę nei reikėjo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba tuoj pat vykite į artimiausią ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę. Labai didelės Viracept dozės, be kitų simptomų, gali sutrikdyti širdies ritmą.

Pamiršus pavartoti Viracept

Jeigu Jūs pamiršote laiku išgerti dozę, išgerkite ją nedelsdami, kai tik prisiminsite.

- Vis dėlto jeigu jau beveik atėjęs laikas gerti naują dozę, negerkite praleistosios.
- Negerkite dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Viracept

Nerūtaukite vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Išgerkite kasdien visas Jums paskirtas dozes tinkamu laiku. Tai padės vaistui veikti visa jėga.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Viracept, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dėl šio vaisto vartojimo Jums gali pasireikšti žemiau paminėti šalutiniai poveikiai.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių:

- **alerginė reakcija.** Jos požymiai gali būti dusulys, karščiavimas, niežulys, veido patinimas ar išbėrimas, dėl kurio kartais gali atsirasti pūslių.
- **sustiprėjęs kraujavimas, jei sergate hemofilija.** Jei sergate hemofilija A ar hemofilija B, retais atvejais kraujavimas gali sustiprėti.
- **kaulų nekrozė (osteonekrozė).** Jos požymiai gali būti sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių) ir pasunkėję judesiai. Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą).
- **infekcija.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, gali greitai pasireikšti ankstesnės infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš aukščiau paminėtų šalutinių poveikių.

Kiti galimi šalutiniai poveikiai, kuomet reikia pasitarti su gydytoju

Jeigu pasireiškė bet koks šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- viduriavimas.

Dažnas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- išbėrimas,
- vidurių pūtimas,
- šleikštulys,
- baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų), kurie kovoja prieš infekciją, kiekio sumažėjimas,
- pakitę kraujo tyrimo rodmenys, kurie parodo, kaip veikia kepenys arba raumenys.

Nedažnas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- vėmimas,
- kasos uždegimas. Jo požymis gali būti stiprus pilvo skausmas, kuris plinta į nugarą.
- Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali pakeisti Jūsų kūno formą, keisdamas kūno riebalų pasiskirstymą. Jums gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, gali padaugėti riebalų aplink pilvo ertmę (atsirasti „pilvukas“) ir vidaus organuose, padidėti krūtys arba gali daug riebalų susikaupti nugarinėje sprando dalyje (atsirasti „buivalo kupra“). Šių pokyčių priežastis ir ilgalaikis poveikis sveikatai iki šiol nežinomas.

Retas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- nagų oda ir akys. Tai galėtų rodyti esant kepenų ligą, tokią kaip kepenų uždegimas ar gelta,
- sunki išbėrimo forma (*erythema multiforme*),
- pilvo patinimas,
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (cukrinis diabetas) arba pasunkėjęs jau esantis cukrinis diabetas,
- Aprašyta atvejų, kuomet pasireiškė raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, ypač proteazės inhibitorius vartojant kartu su nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs ir pasireiškė raumenų degeneracija (rabdomiolizė).

Taip pat buvo pastebėti ir šie šalutiniai poveikiai:

- Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas taip pat gali būti sukelti pieno rūgšties ar cukraus kiekio kraujyje padidėjimą, hiperlipemiją (padidėjęs riebalų kiekis kraujyje) ar atsparumą insulinui.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija).
- Plaučių liga (pneumonija).

- Cukrinis diabetas ar padidėjęs cukraus kiekis kraujyje buvo pastebėtas pacientams, vartojusiems šį vaistą arba kitą proteazių inhibitorių.

Šalutinis poveikis vaikams

Klinikinių tyrimų metu Viracept vartojo apie 400 vaikų ir naujagimių (nuo 0 iki 13 metų amžiaus). Vaikams ir naujagimiams pastebėtas šalutinis poveikis yra panašus kaip ir suaugusiesiems. Dažniausiai užregistruotas šalutinis poveikis vaikams yra viduriavimas. Dėl šalutinio poveikio gydymą Viracept reikėjo nutraukti retai.

5. KAIP LAIKYTI VIRACEPT

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Nevartokite ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje.

6. KITA INFORMACIJA

Viracept sudėtis

- Veiklioji Viracept medžiaga yra nelfinaviras. Kiekvienoje tabletėje yra 250 mg nelfinaviro.
- Kitos medžiagos yra kalcio silikatas, krospondonas, magnio stearatas, indigokarmino (E132) milteliai, hipromeliozė ir glicerolio triacetatas.

Viracept išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viracept plėvele dengtos tabletės tiekiamos plastikiniuose buteliukuose su vaikų neatidaru plastiko uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 270 arba 300 tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

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

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 - 039 247

Κύπρος

Γ.Α.Σταυράκης & Σία Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 25 72 00

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Polska

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 78 00

România

Roche Romania 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm-DD}

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus interneto puslapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas