

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viracept 50 mg/g pulveris iekšķīgai lietošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pudele satur 144 g pulvera iekšķīgai lietošanai. Katrs grams pulvera iekšķīgai lietošanai satur nelfinavira mesilātu, kas atbilst 50 mg nelfinavira (*nelfinavir*).

Palīgvielas:

- Satur saharozes palmitātu: 10,0 mg uz 1 gramu pulvera iekšķīgai lietošanai. 10,0 mg saharozes palmitāta, kas ir ēsteris, teorētiski atbilst maksimāli 5,9 mg saharozes pēc pilnīgas hidrolizēšanas.
- Satur aspartāmu (E951): 20,0 mg aspartāma uz 1 gramu pulvera iekšķīgai lietošanai.
- Satur kāliju: 50,0 mg kālija dihidrogēnfosfāta, kas atbilst 22,5 mg kālija uz 1 gramu pulvera iekšķīgai lietošanai.

Skatīt apakšpunktu 4.4

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgai lietošanai.

Balts vai bālgans amorfs pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeutiskās indikācijas

VIRACEPT indicēts pretretrovīrusu kombinētā terapijā ar HIV-1 (cilvēka imūndeficīta vīrusu) inficētu pieaugušo, pusaudžu un bērnu, vecāku par 3 gadiem, ārstēšanai.

Pacientiem, kas iepriekš saņēmuši terapiju ar proteāzes inhibitoriem, nelfinavīru jānozīmē, ņemot vērā individuālo vīrusu jutību un iepriekšējo terapiju.

Skatīt apakšpunktu 5.1.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar VIRACEPT jāsāk ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

VIRACEPT tiek lietots iekšķīgi un vienmēr jāieņem ēšanas laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacientiem pēc 13 gadu vecuma: VIRACEPT 250 mg tabletes ieteicams lietot pieaugušiem un vecākiem bērniem (sk. VIRACEPT 250 mg tablešu zāļu aprakstu). Pacientiem, kas nevar lietot tabletes, VIRACEPT 50 mg/g pulvera iekšķīgai lietošanai ieteicamā deva ir **1250 mg divas reizes dienā vai 750 mg trīs reizes dienā**. Pacientiem, kas vecāki par 13 gadiem, jālieto **vai nu 5 zīlie kausiņi pa 5 g divas reizes dienā vai 3 zīlie kausiņi pa 5 g trīs reizes dienā**.

Efektivitāti, lietojot divas reizes dienā, salīdzināja ar lietošanas režīmu trīs reizes dienā pacientiem, kas agrāk nebija lietojuši proteāzes inhibitorus (sk. 5.1 Farmakodinamiskās īpašības).

Pacientiem 3 – 13 gadu vecumā: bērniem ieteicamā sākumdeva ir pa **50-55 mg/kg divas reizes dienā** vai **pa 25–35 mg/kg trīs reizes dienā**. Bērniem, kas spēj ieņemt tabletes, VIRACEPT iekšķīgi lietojamā pulvera vietā var lietot tabletes (sk. VIRACEPT tablešu zāļu aprakstu).

Ieteicamā VIRACEPT iekšķīgi lietojamā pulvera devas, kas jālieto **divas reizes dienā bērniem 3-13 gadu vecumā, lietojot abas: 1 g balto un 5 g zilo mērkaroti**, parādītas tabulā.

Liekais pulvera daudzums, kas ir virs karotītes līmeņa, jānoņem ar otras karotītes kātiņu.

Devā, kas jālieto divreiz dienā 3 – 13 gadus veciem bērniem			
<u>Pacienta kermēna masa, kg</u>	<u>Zilā mērkarote Baltā mērkarote</u>		<u>Kopējais pulvera gramu skaits devā</u>
	5 grami	1 grams	
7,5 – 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 – 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 – 12 kg	2	plus 2	12 g
12 – 14 kg	2	plus 4	14 g
14 – 16 kg	3	plus 1	16 g
16 – 18 kg	3	plus 3	18 g
18 – 22 kg	4	plus 1	21 g
virs 22 kg	5	-	25 g

Ieteicamā VIRACEPT iekšķīgi lietojamā pulvera devas, kas jālieto **trīs reizes dienā bērniem 3-13 gadu vecumā, lietojot abas: 1 g balto un 5 g zilo mērkaroti**, parādītas tabulā.

Liekais pulvera daudzums, kas ir virs karotītes līmeņa, jānoņem ar otras karotītes kātiņu.

Devā, kas jālieto trīs reizes dienā 3 – 13 gadus veciem bērniem			
<u>Pacienta kermēna masa, kg</u>	<u>Zilā mērkarote Baltā mērkarote</u>		<u>Kopējais pulvera gramu skaits devā</u>
	5 grami	1 grams	
7,5 – 8,5 kg	1	-	5 g
8,5 – 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 – 12 kg	1	plus 2	7 g
12 – 14 kg	1	plus 3	8 g
14 – 16 kg	2	-	10 g
16 – 18 kg	2	plus 1	11 g
18 – 22 kg	2	plus 3	13 g
virs 22 kg	3	-	15 g

Pulveri iekšķīgai lietošanai var sajaukt ar nelielu daudzumu ūdens, piena, piena maisījuma, sojas piena maisījuma, sojas piena, diētiska papildinājuma vai pudiņa. Pēc sajaukšanas jāizlieto viss daudzums, lai tiktu uzņemta pilna deva. Ja maisījums netiek izlietots nekavējoties, tas jāuzglabā ledusskapī, taču glabāšanas ilgums nedrīkst pārsniegt 6 stundas. Kombinācijā ar VIRACEPT nav ieteicams izmantot skābas uzturvielas vai sulas (piemēram, apelsīnu sulu, ābolu sulu vai ābolu biezeni), jo šādam maisījumam var būt rūgta garša. VIRACEPT pulveri iekšķīgai lietošanai nedrīkst šķīdināt ūdenī tā oriģinālajā iepakojumā.

Nieru un aknu darbības traucējumi: pašlaik nav konkrētu ziņu par pacientiem ar HIV infekciju un nieru darbības traucējumiem, tādēļ nav īpašu lietošanas ieteikumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nelfinavirs galvenokārt metabolizējas un tiek izvadīts caur aknām. Nav pietiekošu ziņu par pacientiem

ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ nav īpašu lietošanas ieteikumu (skatīt apakšpunktu 5.2). Tādēļ jāievēro piesardzība, ja VIRACEPT lieto pacienti ar traucētām nieru vai aknu funkcijām.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar medikamentiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības diapazons un kas ir CYP3A4 substrāti [(piemēram, terfenadīns, astemizols, cisapīds, amiodarons, hinidīns, pimozijs, triazolāms, iekšķīgi lietojams midazolāms (par piesardzību, midazolāmu lietojot parenterāli, skatīt apakšpunktu 4.5), melnā rudzu grauda alkaloīdi, lovastatīns un simvastatīns, alfuosīns un sildenafilis, tos lietojot pulmonālas arteriālas hipertensijas terapijai (informāciju par sildenafilis un citu PDE-5 inhibitoru lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt apakšpunktā 4.5)].

Spēcīgi CYP3A induktori (piemēram, fenobarbitāls un karbamazepīns) samazina nelfinavira koncentrāciju plazmā.

Lietošana vienlaikus ar rifampicīnu ir kontrindicēta, jo mazinās nelfinavira iedarbību. Arī nedrīkst lietot spēcīgus CYP 3A4 induktorus kombinācijā ar Viracept, un ja pacients lieto VIRACEPT, ārstam jāapsver alternatīva līdzekļa izmantošana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Nelfinaviru nedrīkst lietot vienlaikus ar medikamentiem, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo šī kombinācija var samazināt nelfinavira koncentrāciju plazmā un terapeitisko efektivitāti (skatīt apakšpunktu 4.5).

VIRACEPT nedrīkst lietot vienlaikus ar omeprazolu, jo samazinās nelfinavira un tā metabolīta M8 (terbutilhidroksinelfinavira) kopējā iedarbība. Tas var izraisīt viroloģiskās atbildes reakcijas zaudēšanu un iespējamu rezistenci pret VIRACEPT (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientam jāpaskaidro, ka VIRACEPT neizārstē HIV infekciju, un, ka pacientam arī turpmāk var attīstīties infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV slimību, un ka nav novērots, ka VIRACEPT samazinātu HIV pārnesšanas risku dzimumakaru veidā vai ar inficētām asinīm.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija un asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Aknu slimība: Nav pierādīta nelfinavira lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem. Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kam tiek veikta kombinēta pretretrovīrusu terapija, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks. Gadījumos, kad nepieciešams vienlaikus veikt B vai C hepatīta pretvīrusu terapiju, lūdz, sk. arī šo preparātu zāļu aprakstus.

Pacientiem, kam anamnēzē ir aknu funkciju traucējumi, tostarp hronisks aktīvs hepatīts, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju traucējumi, un tādēļ šie pacienti jākontrolē atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem tiek pierādīta aknu slimības pastiprināšanās, jānovērtē ārstēšanas pārtraukšanas iespējas. Nelfinavira lietošana pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Tā kā trūkst šādu pētījumu, jāievēro piesardzība, jo var palielināties nelfinavira koncentrācija un/vai aknu fermentu līmenis.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav atļauts vienlaikus ordinēt kolhicīnu un VIRACEPT.

Osteonekroze: Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Nieru darbības traucējumi: Tā kā nelfinavirs izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem, maz ticams, ka tas tiks nozīmīgi izvadīts ar hemodialīzi vai peritoneālu dialīzi. Tādēļ šiem pacientiem nav nepieciešama īpaša piesardzība vai devas pielāgošana.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav atļauts vienlaikus ordinēt kolhicīnu un VIRACEPT.

Cukura diabēts un hiperglikēmija: ar proteāzes inhibitoriem ārstētiem pacientiem novēroti pirmreizēji cukura diabēta gadījumi, hiperglikēmija vai cukura diabēta kompensācijas pasliktināšanās. Dažos gadījumos hiperglikēmija bija smaga, reizēm saistīta ar ketoacidozi. Daudziem pacientiem bija neskaidra medicīniska diagnoze, dažos gadījumos bija nepieciešama ārstēšana ar līdzekļiem, kuru lietošana bijusi saistīta ar cukura diabēta vai hiperglikēmijas attīstību.

Pacienti ar hemofīliju: Ir ziņojumi par asiņošanas, tostarp spontānu zemādas hematomu un hemartrožu pastiprināšanos A un B tipa hemofīlijas slimniekiem, kas tika ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus tika ievadīts VIII faktors. Vairāk par pusi aprakstīto gadījumu terapija ar proteāzes inhibitoriem tika turpināta vai atsākta pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Noskaidrota cēloņsakarība, lai gan darbības mehānisms netika atklāts. Hemofīlijas slimniekiem būtu jādara zināms, ka iespējama pastiprināta asiņošana.

Lipodistrofija: Ar HIV inficētiem pacientiem kombinēta pretretrovīrusu terapija izraisa organisma taukaudu pārsadali (iegūtu lipodistrofiju). Patlaban nav zināmas šī procesa sekas ilgstošā laika periodā. Lipodistrofijas mehānisms nav pilnīgi zināms. Ir hipotēze par saistību starp viscerālu lipomatozi un proteāzes inhibitoriem (PI) un lipoatrofiju un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NATI). Augstāks lipodistrofijas risks tiek saistīts ar tādiem individuāliem faktoriem, kā lielāks vecums, un ar medikamentu saistītiem faktoriem, piemēram, ilgāku pretretrovīrusu terapiju un saistītiem metabolisma traucējumiem. Veicot klīnisku izmeklēšanu, jānovērtē tauku pārsadales fizikālās pazīmes. Jāapsver seruma lipīdu un glikozes līmeņa noteikšana asinīs tukšā dūšā. Lipīdu traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskajai situācijai (skatīt apakšpunktu 4.8).

PDE-5 inhibitori: nozīmējot sildenafīlu, tadafīlu vai vardenafīlu erektilās disfunkcijas ārstēšanai pacientiem, kuri saņem VIRACEPT, jāievēro īpaša piesardzība. Paredzams, ka vienlaicīga VIRACEPT un šo zāļu lietošana var paaugstināt to koncentrāciju un izraisīt ar to saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, hipotensiju, ģīboni, redzes pārmaiņas un ilgstošu erekciju (skatīt apakšpunktu 4.5). Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ordinēta sildenafīla lietošana vienlaikus ar VIRACEPT ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori (statīni): HMG-CoA reduktāzes inhibitori var mijiedarboties ar proteāzes inhibitoriem un palielināt miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, risku. Vienlaicīga proteāzes inhibitoru un lovastatīna vai simvastatīna lietošana ir kontrindicēta. Ar proteāzes inhibitoriem var mijiedarboties arī citi HMG-CoA reduktāzes inhibitori, tādēļ tie jālieto piesardzīgi.

Palīgvielas: Viracept pulveris iekšķīgai lietošanai satur aspartāmu (E951) par saldinātāju. Aspartāms ir fenilalanīna avots un tādējādi var nebūt piemērots personām ar fenilketonūriju. Viracept pulveris iekšķīgai lietošanai satur kāliju.

Viracept pulveris iekšķīgai lietošanai satur arī saharozi. Pacienti ar retām pārmantotām patoloģijām fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes deficītu nedrīkst lietot šīs zāles.

Sīkāku informāciju par palīgvielām skatīt apakšpunktā 2 un 6.1.

Nav ieteicama vienlaicīga salmeterola un VIRACEPT lietošana. Šī kombinācija var palielināt salmeterola izraisīto ar sirds – asinsvadu sistēmu saistīto blakusparādību, tostarp arī QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nelfinaviru metabolizē galvenokārt citohroma P450 izoenzīmi CYP3A4 un CYP2C19 (skatīt apakšpunktu 5.2). Nelfinavirs ir arī CYP 3A4 inhibitors. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, maz iespējams, ka terapeitiskā koncentrāciju intervālā nelfinavirs inhibēs citas citohroma P450 izoformas.

Kombinācija ar citām zālēm: Jāievēro piesardzība, ja VIRACEPT lieto vienlaikus ar līdzekļiem, kas ir CYP3A4 induktori vai inhibitori, un/vai substrāti. Šādu kombināciju lietošanas gadījumā jāpielāgo deva (skatīt arī apakšpunktu 4.3 un 4.8).

CYP3A4 substrāti: Lietošana vienlaikus ir kontrindicēta ar turpmāk minētiem līdzekļiem, kas ir CYP3A4 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs: terfenadīns, astemizols, cisapīds, amiodarons, hinidīns, melnā rudzu grauda alkaloīdi, pimozīds, midazolāms iekšķīgi, triazolāms, alfuzosīns un sildenafilis gadījumos, kad to lieto priekšējās arteriālas hipertensijas terapijai (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sagaidāms, ka PI un sildenafilis lietošana vienlaikus būtiski palielinās sildenafilis koncentrāciju un var palielināt sildenafilis blakusparādību, tai skaitā hipotensijas, redzes pārmaiņu un priapisma, biežumu.

Var būt jāmazina citu CYP3A4 substrātu deva vai jāapsver cita līdzekļa lietošana (1. tabula). Nelfinavira lietošana vienlaikus ar flutikazona propionātu var palielināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Jāapsver alternatīvi līdzekļi, kuru metabolismā nav iesaistīts CYP3A4, piemēram, beklometazons. Trazodona lietošana vienlaikus ar nelfinaviru var palielināt trazodona koncentrāciju plazmā, un jāapsver trazodona devas mazināšana.

Nelfinavira lietošana vienlaikus ar simvastatīnu vai lovastatīnu var izraisīt nozīmīgu simvastatīna un lovastatīna koncentrācijas plazmā līmeņa paaugstināšanos, tādēļ nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.3). Jāapsver alternatīvi līdzekļi, kas nav CYP3A4 substrāti, piemēram, pravastatīns vai fluvastatīns. Ar proteāzes inhibitoriem var mijiedarboties arī citi HMG-CoA reduktāzes inhibitori, tādēļ tie jālieto piesardzīgi.

Nav ieteicama vienlaicīga salmeterola un VIRACEPT lietošana. Šī kombinācija var palielināt salmeterola izraisīto ar sirds – asinsvadu sistēmu saistīto blakusparādību, tostarp arī QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku.

Vienlaicīga varfarīna un VIRACEPT lietošana var ietekmēt varfarīna koncentrāciju. VIRACEPT lietošanas laikā ieteicams rūpīgi kontrolēt starptautisko normalizēto attiecību (INR) (īpaši terapijas sākumā).

Metabolisma enzīmu induktori: Spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, fenobarbitāla un karbamazepīna) lietošana var mazināt nelfinavira koncentrāciju plazmā, tādēļ šādu līdzekļu lietošana vienlaikus ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Piesardzība jāievēro, vienlaikus lietojot citus līdzekļus, kas inducē CYP3A4. . Sagaidāms, ka, midazolāmu lietojot iekšķīgi, tā koncentrācija plazmā būs nozīmīgi lielāka, tādēļ to nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinaviru. Parenterāli midazolāms jāievada vienlaikus ar nelfinaviru intensīvās terapijas nodaļā, lai nodrošinātu ciešu klīnisko uzraudzību. Ja jāievada vairāk nekā viena deva, jāapsver midazolāma devas pielāgošana (1. tabula).

Metabolisma enzīmu inhibitori: Nelfinavira lietošana vienlaicīgi ar CYP2C19 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu, fluoksetīnu, paroksetīnu, lansoprazolu, imipramīnu, amitriptilīnu un diazepāmu) var samazināt nelfinavira pārveidošanos par tā galveno aktīvo metabolītu M8 (*tertbutilhidroksinelfinaviru*), izraisot vienlaicīgu nelfinavira līmeņa palielināšanos plazmā (skatīt apakšpunktu 5.2). Nepietiekami klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kas saņem vienu vai vairākas no

šīm zālēm kopā ar nelfinaviru, liecina, ka klīniski nozīmīga ietekme uz drošību un efektivitāti nav gaidāma. Tomēr šādu ietekmi nevar izslēgt.

1. tabulā norādīta nelfinavira mijiedarbība ar atsevišķiem savienojumiem, kas raksturo nelfinavira ietekmi uz vienlaikus lietotā savienojuma farmakokinētiku un citu zāļu ietekmi uz nelfinavira farmakokinētiku.

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un ieteikumi par devu

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>NRTI</i>		
		Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp nelfinaviru un nukleozīdu analogiem <u>nav</u> novērota. Pastāv nav pierādījumu par zidovudīna nepietiekamu iedarbību uz CNS, kas varētu būt saistīts ar zidovudīna plazmas līmeņa nelielu paaugstināšanos, lietojot vienlaikus ar nelfinaviru. Tā kā didanozīna iesaka lietot tukšā dūšā, VIRACEPT jālieto (kopā ar zidovudīnu) vienu stundu pēc vai vairāk par 2 stundām pirms didanozīna lietošanas.
<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Ritonavirs 500 mg viena deva (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā 6 dienas)	Ritonavira AUC ↔ Ritonavira C _{max} ↔ Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim
Ritonavirs 500 mg 2 reizes dienā, 3 devas (nelfinavirs 750 mg viena deva)	Ritonavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 152 %	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim
Ritonavirs 100 mg vai 200 mg 2 reizes dienā (nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā, no rīta)	Ritonavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 20 % M8 metabolīta AUC ↑ 74 %	Nebija nozīmīgas atšķirības starp mazām ritonavira devām (100 vai 200 mg divreiz dienā) attiecībā uz ietekmi uz nelfinavira un M8 AUC. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav noteikta.
Ritonavirs 100 mg vai 200 mg 2 reizes dienā (nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā, vakarā)	Ritonavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 39 % M8 metabolīta AUC ↑ 86%	
Indinavirs 800 mg viena deva (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā 7 dienas)	Indinavira AUC ↑ 51 % Indinavira C _{max} ↔ Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	Indinavira + nelfinavira kombinācijas drošība nav noteikta.
Indinavirs 800 mg reizi 8 stundās 7 dienas (nelfinavirs 750 mg viena deva)	Indinavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 83 %	
Sakvinavirs 1200 mg viena deva (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā 4 dienas)	Sakvinavira AUC ↑ 392 % Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	
Sakvinavirs 1200 mg 3 reizes dienā (nelfinavirs 750 mg viena deva)	Sakvinavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 30 %	
Amprenavirs 800 mg 3 reizes dienā (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Amprenavira AUC ↔ Amprenavira C _{min} ↑ 189 % Nelfinavira AUC ↔	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Nenukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens 600 mg dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Efavirensa AUC ↔ Nelfinavira AUC ↓ 20 %	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim
Delavirdīns 400 mg 3 reizes dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Delavirdīna AUC ↓ 31 % Nelfinavira AUC ↑ 107 %	Kombinācijas drošums nav noskaidrots; kombinācija nav ieteicama
Nevirapīns		Nevirapīnu lietojot kopā ar nelfinavīru, devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>Pretinfekcijas līdzekļi</i>		
Rifabutīns 300 mg dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Rifabutīna AUC ↑ 207 % Nelfinavira AUC ↓ 32 %	Rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg dienā nepieciešama, ja 750 mg nelfinavira 3 reizes dienā vai 1250 mg 2 reizes dienā un rifabutīnu lieto vienlaikus.
Rifabutīns 150 mg dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Rifabutīna AUC ↑ 83 % Nelfinavira AUC ↓ 23 %	Rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg 200 mg dienā nepieciešama, ja 750 mg nelfinavira 3 reizes dienā vai 1250 mg 2 reizes dienā un rifabutīnu lieto vienlaikus.
Rifampicīns 600 mg dienā 7 dienas (Nelfinavirs 750 mg reizi 8 stundās 5 - 6 dienas)	Rifampicīna koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↓ 82 %	Kontrindicēta rifampicīna vienlaicīga lietošana ar nelfinavīru
Ketokonazols	Ketokonazola koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↓ 35 %	Nelfinavira un spēcīga CYP3A inhibitora, ketokonazola, vienlaicīga lietošana par 35 % palielināja nelfinavira AUC plazmā. Nelfinavira koncentrācijas pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām un devas pielāgošana nav nepieciešama, ketokonazolu un nelfinavīru lietojot vienlaikus.
<i>Perorālie kontracepcijas līdzekļi</i>		
17 α etinilestradiols 35 µg dienā 15 dienas (Nelfinavirs 750 mg reizi 8 stundās 7 dienas)	Etinilestradiola AUC ↓ 47 % Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	Etinilestradiolu saturošus kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinavīru. Jāapsver citu kontracepcijas līdzekļu lietošanas nepieciešamība.
Noretindrons 0,4 mg dienā 15 dienas (Nelfinavirs 750 mg reizi 8 stundās 7 dienas)	Noretindrona AUC ↓ 18 % Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	Noretindronu saturošus kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinavīru. Jāapsver citu kontracepcijas līdzekļu lietošanas nepieciešamība.
<i>HMG-CoA reduktāzes inhibitori (statīni)</i>		
		Tā kā palielināta HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, arī rhabdmiolīzi, šo zāļu kombinācija ar nelfinavīru nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Simvastatīns vai lovastatīns (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā)	Simvastatīna AUC ↑ 505% Nelfinavira AUC ↔ koncentrācija nav mērīta	Simvastatīna vai lovastatīna un nelfinavira kombinācija ir kontrindicēta (skatīt kontrindikācijas).
Atorvastatīns 10 mg dienā (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā)	Atorvastatīna AUC ↑ 74 % Nelfinavira AUC koncentrācija nav mērīta	Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A4. Lietojot kopā ar nelfinaviru, būtu jālieto mazāko iespējamo atorvastatīna devu.
Pravastatīns, fluvastatīns, rosuvastatīns		Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4, un nav gaidāma mijiedarbība ar nelfinaviru, ja ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem ir indicēta kombinācijā ar nelfinaviru, ieteicams pravastatīns vai fluvastatīns. Rosuvastatīnu var lietot vienlaikus ar nelfinaviru, bet pacienti ir jāuzrauga.
<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Fenitoīns 300 mg dienā 7 dienas (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā x 14 dienas)	Fenitoīna AUC ↓ 29 % Brīvs fenitoīns ↓ 28 %	Nav nepieciešama nelfinavira devas pielāgošana. Nelfinavirs var samazināt fenitoīna AUC; tādēļ jākontrolē fenitoīna koncentrācija, lietojot to vienlaikus ar nelfinaviru.
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
Omeprazols 20 mg 2 reizes dienā 4 dienas, lietojot 30 minūtes pirms nelfinavira (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā 4 dienas)	Omeprazola koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↓ 36 % Nelfinavira Cmax ↓ 37 % Nelfinavira Cmin ↓ 39 % M8 metabolīta AUC ↓ 92 % M8 metabolīta Cmax ↓ 89 % M8 metabolīta Cmin ↓ 75 %	Omeprazolu nedrīkst lietot kopā ar nelfinaviru. Nelfinavira uzsūkšanās var samazināties, ja kuņģa sulas pH ir palielināts neatkarīgi no cēloņa. Nelfinavira vienlaicīga lietošana ar omeprazolu var izraisīt viroloģiskas atbildes reakcijas zudumu un tādēļ vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta. Ieteicama piesardzība, nelfinaviru lietojot kopā ar citiem protonu sūkņa inhibitoriem

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Sedatīvi/anksiolītiski līdzekļi		
Midazolāms	Nav veikts zāļu mijiedarbības pētījums par nelfinavira lietošanu kopā ar benzodiazepīniem.	Midazolāmu plaši metabolizē CYP3A4. Midazolāma vienlaicīga lietošana ar nelfinaviru var izraisīt lielu šā benzodiazepīna koncentrācijas palielināšanos. Balstoties uz datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem, paredzams, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs nozīmīgi lielāka, ja midazolāms tiek lietots perorāli. Tādēļ nelfinaviru nedrīkst lietot vienlaikus ar perorāli lietotu midazolāmu. Ja nelfinaviru lieto vienlaikus ar parentāli ievadītu midazolāmu, to jāveic intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai vietā ar līdzīgu aprīkojumu, kas nodrošina stingru klīnisku uzraudzību un ātrā atbilstošu medicīnisku ārstēšanu līdzenas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošanas nepieciešamība, īpaši ja tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.
H1 receptoru antagonisti, 5-HT agonisti		
Terfenadīns, astemizols, cisapīds	Nelfinavirs palielina terfenadīna koncentrāciju plazmā. Līdzīga mijiedarbība iespējama ar astemizolu un cisapīdu.	Nelfinaviru nedrīkst lietot vienlaikus ar terfenadīnu, astemizolu vai cisapīdu, jo var rasties nopietna un/vai dzīvību apdraudoša aritmija.
Endotelīna receptoru antagonisti		
Bosentāns	Nav pētīts. Vienlaicīga bosentāna un nelfinavira lietošana var paaugstināt bosentāna koncentrāciju plazmā.	Kad ordinēts vienlaikus ar nelfinaviru, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu.
Pretsāpju līdzekļi		
Metadons 80 mg ± 21 mg dienā > 1 mēnesi (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā 8 dienas)	Metadona AUC ↓ 47 %	Nevienam no pacientiem šajā pētījumā nekonstatēja atcelšanas simptomus; kaut gan, ņemot vērā farmakokinētikas pārmaiņas, jāparedz, ka dažiem pacientiem, kas saņēma šo medikamentu kombināciju, varētu būt atcelšanas simptomi un var būt nepieciešama turpmāka metadona devas pielāgošana. Metadona AUC var samazināties, lietojot kopā ar nelfinaviru; tādēļ var būt nepieciešama turpmāka metadona devas pielāgošana vienlaicīgas lietošanas laikā ar nelfinaviru.

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Inhalējamie/nazāli lietojamie steroidi</i>		
Flutikazons	↑ Flutikazona koncentrācija	Flutikazona propionāta lietošana vienlaikus ar VIRACEPT var palielināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Lietot piesardzīgi. Apsvērt citu, flutikazona propionātam alternatīvu līdzekļu, piemēram, beklometazonu, lietošanu, ko nemetabolizē CYP3A4, sevišķi ilgstošas lietošanas gadījumā.
<i>Antidepresanti</i>		
Trazodons	↑ Trazodona koncentrācija	Trazodona lietošana vienlaikus ar VIRACEPT var palielināt trazodona koncentrāciju plazmā. Tādēļ kombinācija jālieto piesardzīgi, un jāapsver mazākās trazodona devas lietošana.
<i>PDE-5 inhibitori pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH terapijai</i>		
Tadalafils	Nav pētīts. Vienlaicīga tadalafila un nelfinavira lietošana var paaugstināt tadalafila koncentrāciju plazmā.	Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai paredzēta tadalafila lietošana vienlaikus ar VIRACEPT nav ieteicama.
Sildenafilis	Nav pētīts. Vienlaicīga sildenafilis un nelfinavira lietošana var paaugstināt sildenafilis koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga sildenafilis un VIRACEPT lietošana ir kontrindicēta (skatīt „Kontrindikācijas”).
<i>PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas jeb ED terapijai</i>		
Tadalafils	Nav pētīts. Vienlaicīga tadalafila un nelfinavira lietošana var paaugstināt tadalafila koncentrāciju plazmā.	Jālieto, nodrošinot pastiprinātu kontroli attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar pastiprinātu tadalafila iedarbību.
Sildenafilis	Nav pētīts. Vienlaicīga sildenafilis un nelfinavira lietošana var paaugstināt sildenafilis koncentrāciju plazmā.	Sildenafilis sākumdeva nedrīkst būt lielāka par 25 mg 48 stundu laikā. Jālieto, nodrošinot pastiprinātu kontroli attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar pastiprinātu sildenafilis iedarbību.
Vardenafils	Nav pētīts. Vienlaicīga vardenafila un nelfinavira lietošana var paaugstināt vardenafila koncentrāciju plazmā.	Jālieto, nodrošinot pastiprinātu kontroli attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar pastiprinātu vardenafila iedarbību.
<i>Līdzekļi pret podagru</i>		
Kolhicīns	Nav pētīts. Vienlaicīga kolhicīna un nelfinavira lietošana var paaugstināt kolhicīna koncentrāciju plazmā.	Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar nelfinaviru, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem vienlaikus ordinēt kolhicīnu un nelfinaviru nav atļauts (skatīt apakšpunktu 4.4).

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Augu valsts līdzekļi		
Asinszāle	Lietojot vienlaikus ar augu preparātiem, kas satur asinszāli (<i>Hypericum perforatum</i>), var samazināties nelfinavira koncentrācija asins plazmā. Šo efektu var radīt asinszāles medikamentu metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu indukcija.	Augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinaviru. Ja pacients jau saņem asinszāli saturošu preparātu, jāpārtrauc tā lietošana, jāpārbauda vīrusu līmenis un, ja iespējams, nelfinavira līmenis. Pārtraucot asinszāles lietošanu, nelfinavira līmenis var paaugstināties un varbūt būs jāpielāgo nelfinavira deva. Asinszāles izraisītais efekts var saglabāties līdz 2 nedēļām pēc terapijas pārtraukšanas.

↑ liecina par palielināšanos, ↓ liecina par pazemināšanos, ↔ liecina par minimālām pārmaiņām (< 10 %).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām, lietojot devas, kas nodrošina tādu pašu sistēmisku ietekmi, kā lietojot klīniskas devas, netika novērotas ar ārstēšanu saistītas nevēlamas reakcijas. Klīniskā pieredzes par lietošanu grūtniecēm ir nepilnīga. VIRACEPT grūtniecības laikā drīkst lietot tikai ja sagaidāmais ieguvums no zāļu lietošanas ir lielāks par iespējamo risku negatīvi ietekmēt augli.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas, ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nav ieteicams zīdīt bērnu. Pētījumi ar žurkām laktācijas laikā parādīja, ka nelfinavirs nokļūst mātes pienā. Nav ziņu par nelfinavira ekskrēciju mātes pienā cilvēkam. Mātēm iždod norādījums pārtraukt bērna zīdīšanu, ja tiek lietots VIRACEPT.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

VIRACEPT neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai šī ietekme iznenožīmīga.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

VIRACEPT 250 mg tablešu drošība tika pētīta kontrolētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 1300 pacientiem. Vairums pacientu saņēma 750 mg devu 3 reizes dienā vai nu monoterapijā, vai kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, vai 1250 mg divas reizes dienā kombinācijā ar nukleozīdu analogiem. Bezak sastopamās blakusparādības, kas bija vismaz iespējami saistītas ar nelfinaviru (t.i., nevēlamās blakusparādības), ir caureja, slikta dūša un izsitumi. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Klīniskos pētījumos ar nelfinaviru novērotās nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības ir apkopotas 2. tabulā. Saraksts ietver arī izteiktas laboratoriskās novirzes, kas novērotas, lietojot nelfinaviru (pēc 48 nedēļām).

2. tabula: Blakusparādību un izteiktu laboratorisko noviržu sastopamība II un III fāzes pētījumos (ļoti bieži ($\geq 10\%$); bieži ($\geq 1\%$ un $< 10\%$))

Organisma sistēma Blakusparādības biežums	Blakusparādības	
	3. un 4. pakāpe	Visas pakāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži		Caureja
Bieži		Slikta dūša, vēdera pūšanās
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Bieži		Izsitumi
<i>Izmeklējumi</i>		
Bieži		Palielināts alanīnaminotransferāzes līmenis, palielināts aspartātaminotransferāzes līmenis, neitropēnija, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, samazināts neitrofilu skaits

Bērni un jaundzimušie:

Pavisam apmēram 400 pacientu saņēma nelfinaviru pētījumos par bērnu ārstēšanu (524, 556, PATCG 377/725 un PENTA-7 pētījums) līdz 96 nedēļām. Klīniskos pētījumos ar bērniem novērotās blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušiem. Caureja bija blakusparādība, kas bērniem novērota visbiežāk. Neitropēnija/leikopēnija bija biežākā novērotā laboratoriska novirze. Šo klīnisko pētījumu laikā kopējais pacientu daudzums, kam terapija tika pārtraukta sakarā ar nevēlamām blakusparādībām, bija mazāk nekā 13 %.

Pēcregistrācijas pieredze ar nelfinaviru

Turpmāk apkopotas būtiskas un nebūtiskas blakusparādības no spontāniem pēcregistrācijas ziņojumiem (kad nelfinavirs tika lietots kā vienīgais proteāzes inhibītors vai kombinācijā ar citu pretretrovīrusu terapiju), kas nav minētas apakšpunktā 4.8 un kuru gadījumā nevar izslēgt cēlonisku saistību ar nelfinaviru. Tā kā šie dati iegūti no spontānu pēcregistrācijas ziņojumu sistēmas, blakusparādību biežums nav apstiprināts.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Retāk ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): paaugstinātas jutības reakcijas, kas ietver bronhu spazmas, drudzi, niezi, sejas tūsku un makulopapulārus izsitumus vai bullozu dermatītu.

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): pirmreizējs cukura diabēts vai esoša cukura diabēta paasinājums.

Retāk-reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): kombinēta pretretrovīrusu terapija ar HIV inficētiem pacientiem izraisa organisma taukainu pārsadali (iegūtu lipodistrofiju), tostarp perifērisko un sejas zemādas taukainu zudumu, palielinātu tauku daudzumu vēdera dobumā un ap iekšējiem orgāniem, krūšu hipertrofiju un tauku uzkrāšanos kakla mugurpusē (lipohipertrofija jeb bifeļa kupris).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): vēdera pūšanās,

Retāk ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vemšana, pankreatīts / amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatīts, aknu enzīmu līmeņa palielināšanās un dzelte, lietojot nelfinaviru kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): ziņots ar PIs par paaugstinātu kreatīna fosfokināzes līmeni, mialģiju, miozītu un rabdomiolīzi, īpaši lietojot kombinācijā ar nukleozīdu analogiem.

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): spontānas asiņošanas pastiprināšanās hemofilijas slimniekiem.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Ļoti reti ($\leq 0,01\%$), ieskaitot atsevišķus gadījumus: *erythema multiforme*.

Bērni:

Pēcregistrācijas periodā ziņots par papildu blakusparādībām un tās minētas turpmāk. Tā kā šie dati iegūti spontānu ziņojumu sistēmā, blakusparādību biežums ir nezināms: hipertrigliceridēmija, anēmija, paaugstināts pienskābes līmenis asinīs un pneimonija.

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai ilgstošas kombinētas pretretrovīrusu terapijas (CART) gadījumā. Tās rašanās biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kombinēta pretretrovīrusu terapija izraisa patoloģiskas metaboliskas novirzes, piemēram, triglicerīdu līmeņa palielināšanos asinīs, holesterīna līmeņa palielināšanos asinīs, rezistenci pret insulīnu, hiperglikēmiju un hiperlaktēmiju. To rašanās biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai atlikušām oportūniskām infekcijām. To rašanās biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Pieredze par akūtu VIRACEPT pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Specifiska antidota nelfinavira pārdozēšanas gadījumā nav. Ja nepieciešams, neabsorbēto nelfinavīru var izvadīt, izraisot vemšanu vai skalojot kuņģi. Aktivētās ogles lietošana arī var palīdzēt izvadīt neabsorbēto nelfinavīru. Tā kā nelfinavirs labi saistās ar proteīniem, nav iespējama nozīmīga zāļu izvadīšana no asinīm ar dialīzi.

Nelfinavira pārdozēšana var būt teorētiski saistīta ar QT intervāla pagarināšanos EKG (skatīt arī apakšpunktu 5.3), un tādēļ ir nepieciešams veikt monitorēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi, ATK kods: J05A E04.

Darbības mehānisms: HIV proteāze ir ferments, kas nepieciešams vīrusa poliproteīna priekšteču proteīnu šķelšanai par atsevišķiem infekciozo HIV veidojošiem proteīniem. Šo vīrusu poliproteīnu šķelšana ir būtiska infekciozā vīrusa attīstībā. Nelfinavirs atgriezeniski saistās pie HIV proteāzes aktīvās daļas un aizkavē poliproteīnu šķelšanu, tā veidojot neattīstītas, neinfekciozas vīrusa daļiņas.

Pretvīrusu aktivitāte in vitro: nelfinavira pretvīrusu aktivitāte *in vitro* tika pierādīta gan akūtas, gan hroniskas HIV infekcijas gadījumā limfoblastoīdo šūnu rindās, perifērisko asiņu limfocītos un monocītos/makrofāgos. Nelfinaviram tika atklāta plaša spektra aktivitāte pret laboratoriski iegūtiem celmiem un klīniskā izolētiem HIV-1 un HIV-2 ROD celmu. Nelfinavira EC_{95} (efektīvā koncentrācija 95 %) svārstās no 7 līdz 111 nM (vidēji 58 nM). Nelfinaviram pierādīta kombinācijas ar reversās transkriptāzes inhibitoriem zidovudīnu (ZDV), lamivudīnu (3TC), didanozīnu (ddI), zalcitabīnu (ddC) un stavudīnu (d4T) sinerģismu papildinoša darbība pret HIV, nepalielinoties citotoksicitātei.

Rezistence: Vīrusu rezistence pret nelfinavīru var rasties vīrusu proteāzes mutāciju dēļ aminoskābes 30., 88. un 90. pozīcijā.

In vitro: *In vitro* ir atlasīti HIV izolāti ar pazeminātu jutību pret nelfinavīru. Klīniskos pētījumos, kas ilga 2-82 nedēļas, tika monitorēti atlasītu, ar nelfinavīru vai nelfinavīru kombinācijā ar reversās transkriptāzes inhibitoriem ārstētu pacientu HIV izolāti, lai noteiktu to fenotipiskās (n=19) vai genotipiskās (n=195, no kuriem 157 bija novērtējami) pārmaiņas. Vairāk nekā 10 % pacientu, kam bija novērtējami izolāti, tika konstatēta viena vai vairākas vīrusa proteāzes mutācijas 30., 35., 36., 46., 71., 77. un 88. aminoskābes pozīcijā. No 19 pacientiem, kam tika veiktas klīnisko izolātu fenotipiskās un genotipiskās analīzes, 9 pacientu izolātiem bija pazemināta (5-93 reizes) jutība pret nelfinavīru *in vitro*. Visu 9 pacientu izolātiem bija viena vai vairākas vīrusa proteāzes gēna mutācijas. Visbiežākā mutācijas vieta bija 30. aminoskābes pozīcija.

Krustotā rezistence in vitro: HIV izolāti, kas tika iegūti 5 pacientiem nelfinavīra terapijas laikā, demonstrēja nelfinavīra jutības pazemināšanos (5-93 reizes) *in vitro*, salīdzinot ar līdzīgiem sākotnējiem izolātiem, taču nepierādīja atbilstošu jutības pazemināšanos pret indinavīru, ritonavīru, sakvinavīru vai amprenavīru *in vitro*. Pretēji tam, pēc ritonavīra terapijas 6 no 7 klīniskajiem izolātiem ar pazeminātu (8-113 reizes) jutību pret ritonavīru *in vitro*, salīdzinot ar sākotnējo, bija arī pazemināta (5-40 reizes) jutība pret nelfinavīru *in vitro*. HIV izolāts, kas tika iegūts pacientam, kam tika veikta sakvinavīra terapija, demonstrēja pazeminātu (7 reizes) jutību pret sakvinavīru, bet nepierādīja atbilstošu jutības pazemināšanos pret nelfinavīru. Krustotā rezistence starp nelfinavīru un reversās transkriptāzes inhibitoriem nav ticama, jo tiem ir atšķirīgi mērķenzīmi. Klīniskie izolāti (n=5), kam ir pazemināta jutība pret zidovudīnu, lamivudīnu vai nevirapīnu, saglabā pilnīgu jutību pret nelfinavīru *in vitro*.

In vivo: D30N mutācijas kopējais biežums vērtējamo izolātu (n=157) vīrusa proteāzē pacientiem, kas lietoja nelfinavīru monoterapijā vai nelfinavīru kombinācijā ar zidovudīnu un lamivudīnu vai stavudīnu bija 54,8 %. Citu mutāciju, kas saistītas ar vīrusu rezistenci pret PI, kopējais biežums bija 9,6 % L90M substitūcijai, bet substitūcija 48., 82. un 84. pozīcijā netika novērota.

Klīniskie farmakodinamikas dati: nelfinavīra monoterapija vai kombinācija ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem samazina vīrusa daudzumu plazmā un palielina CD4 šūnu skaitu asinīs HIV-1 seropozitīviem pacientiem. HIV RNS samazināšanās, lietojot nelfinavīra monoterapiju, bija mazāk izteikta un īslaicīgāka. Nelfinavīra monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem ietekme uz slimības aktivitātes bioloģiskiem marķieriem, CD4 šūnu skaitu un vīrusu RNS tika vērtēta vairākos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem.

Lietošanas divas reizes dienā un lietošanas trīs reizes dienā efektivitāte pirmkārt tika novērtēta, ordinējot VIRACEPT 750 mg tabletes pacientiem, kas iepriekš nebija lietojuši PI. Nejauslātā, atklātā pētījumā salīdzināja HIV RNS supresiju, panāktu ar nelfinavīru 1250 mg 2 reizes dienā, salīdzinot ar 750 mg 3 reizes dienā ar PI iepriekš neārstētiem pacientiem, kas saņēma arī stavudīnu (30-40 mg 2 reizes dienā) un lamivudīnu (150 mg 2 reizes dienā).

HIV RNS pacientu attiecība, salīdzinot LOQ (jutīgi un ļoti jutīgi testi) 48. terapijas nedēļā				
Testi	Analīzes	VIRACEPT 2 reizes dienā (%)	VIRACEPT 3 reizes dienā (%)	95 % ticamības intervāls
Jutīgi	Apkopotie dati	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	PVP	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	PA (NT)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ļoti jutīgi	Apkopotie dati	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	PVP	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	PA (NT)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

PVP-pēdējā veiktā apskate

PA-paredzēts ārstēt

NT-pacienti, kas nav pabeiguši terapiju/neveiksmīga terapija

Lietojot divas reizes dienā tika sasniegts statistiski ievērojami augstāks nelfinavira koncentrācijas līmenis asins plazmā, salīdzinot ar lietošanu trīs reizes dienā. Novēroja nelielas, statistiski nenozīmīgas citu farmakokinētikas rādītāju atšķirības. Neviena no shēmām nebija pārkāpta par otru. Lai gan 542. pētījumā nenovēroja statistiski nozīmīgas abu shēmu efektivitātes atšķirības pārsvarā pretretrovīrusu līdzekļus agrāk nelietojušu pacientu grupā, šo rezultātu nozīme pretretrovīrusu līdzekļus agrāk lietojušiem pacientiem nav zināma.

Pētījumā ar 297 HIV-1 seropozitīviem pacientiem, kas saņēma zidovudīnu un lamivudīnu kopā ar nelfinavīru (2 dažādas devas) vai tikai zidovudīnu un lamivudīnu, vidējais plazmas CD4 šūnu skaits bija 288 šūnas/mm³ un plazmas HIV RNS bija 5,21 log¹⁰ kopijas/mL (160,394 kopijas/ml). Vidējā plazmas HIV RNS līmeņa pazemināšanās, lietojot PCR metodi (<400 kopijām/ml) 24 nedēļās bija 2,33 log¹⁰ pacientiem, kas saņēma kombinētu terapiju ar nelfinavīru 750 mg 3 reizes dienā, salīdzinot ar 1,34 log¹⁰ pacientiem, kas saņēma tikai zidovudīnu un lamivudīnu. Pēc 24 nedēļām to pacientu procentuālais daudzums, kam HIV RNS līmenis plazmā samazinājās zem noteikšanas robežas (<400 kopijas/ml), bija attiecīgi 81 % un 8 % grupās, kas tika ārstētas ar nelfinavīru 750 mg 3 reizes dienā kopā ar zidovudīnu un lamivudīnu vai zidovudīnu un lamivudīnu. Vidējais CD4 šūnu skaits pēc 24 nedēļām grupās, kas tika ārstētas ar nelfinavīru 750 mg 3 reizes dienā kopā ar zidovudīnu un lamivudīnu vai zidovudīnu un lamivudīnu, palielinājās attiecīgi par 150 un 97 šūnām/mm³. Pēc 48 nedēļām aptuveni 75 % pacientu, kas tika ārstēti ar VIRACEPT 750 mg 3 reizes dienā kopā ar zidovudīnu un lamivudīnu, līmenis saglabājās zem noteikšanas robežas (<400 kopijas/ml); pēc 48 nedēļām šajā grupā CD4 šūnu skaits bija 198 šūnas/mm³.

Nenovēroja būtiskas atšķirības drošības un panesības ziņā starp dozēšanas režīmiem divas un trīs reizes dienā, novērojot jebkuras intensitātes blakusparādības, ar vienādu pacientu attiecību abās grupās, neatkarīgi no pētījumā lietotajiem medikamentiem.

Lietojot vienlaikus ar mazu ritonavīra (ši metabolisma inhibitora) mazu devu, var palielināties atsevišķu HIV-1 proteāzes inhibitoru, kurus metabolizē galvenokārt CYP3A4, līmenis plazmā. Terapijas paradigmas vairākiem proteāzes inhibitoriem, kas ir pakļauti šādai mijiedarbībai, nosaka vienlaikus mazas devas ritonavīra lietošanas (kombinēšanas) nepieciešamību, lai uzlabotu līmeni plazmā un optimizētu pretvīrusu efektivitāti. Nelfinavīra, ko metabolizē galvenokārt CYP2C19 un tikai daļēji CYP3A4, līmenis plazmā, lietojot vienlaikus ar ritonavīru, būtiski nepalielinās un tādēļ nav nepieciešama nelfinavīra lietošana vienlaikus ar mazu ritonavīra devu. Divos pētījumos salīdzināja nelfinavīra (monoterapijā) drošību un efektivitāti, lietojot kopā ar proteāzes inhibitoriem kombinācijā ar ritonavīru, katru līdzekli kombinējot ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

M98-863 pētījums ir randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 653 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kurā salīdzina lopinavīru/ritonavīru (400/100 mg divreiz dienā, n = 326) un nelfinavīru (750 mg trīsreiz dienā, n = 327) katru kombinācijā ar lamivudīnu (150 mg divreiz dienā) un stavudīnu (40 mg divreiz dienā). Vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis bija 4,98 log¹⁰ kopijas/ml un 5,01 log¹⁰ kopijas/ml attiecīgi nelfinavīra un lopinavīra/ritonavīra terapijas grupās. Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits abās grupās bija 232 šūnas/mm³. 48. nedēļā 63 % ar nelfinavīru ārstēto pacientu un 75 % ar lopinavīru/ritonavīru ārstēto pacientu HIV-1 RNS līmenis bija < 400 kopijas/ml, bet 52 % ar nelfinavīru ārstēto pacientu un 67 % ar lopinavīru/ritonavīru ārstēto pacientu HIV-1 RNS līmenis bija < 50 kopijas/ml (nepieciešamā ārstēto pacientu grupa, nozudušie = neveiksmīga terapija). Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, 48. nedēļā bija 195 šūnas/mm³ un 207 šūnas/mm³ attiecīgi nelfinavīra un lopinavīra/ritonavīra grupās. 48 terapijas nedēļu laikā statistiski nozīmīgi lielākai pacientu daļai lopinavīra/ritonavīra grupā HIV-1 RNS bija < 50 kopijas/ml, salīdzinot ar nelfinavīra grupu.

APV30002 ir randomizēts, atklāts pētījums ar 649 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar progresējošu HIV slimību, kurā salīdzināja fosamprenavīru/ritonavīru (1400 mg/200 mg dienā, n = 322) un nelfinavīru (1250 mg divreiz dienā, n = 327) katru kombinācijā ar lamivudīnu (150 mg divreiz dienā) un abakavīru (300 mg divreiz dienā). Vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis bija 4,8 log¹⁰ kopijas/ml abās terapijas grupās. Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits bija 177 un 166

$\times 10^6$ šūnas/l attiecīgi nelfinavira un fosamprenavira/ritonavira grupās. 48. nedēļā ne sliktāku efektivitāti pierādīja 68 % pacientu ar nelfinaviru ārstētā grupā un 69 % ar fosamprenaviru/ritonaviru ārstētā grupā, kam plazmas HIV-1 RNS līmenis bija < 400 kopijas/ml, bet 53 % nelfinavira grupā un 55 % fosamprenavira/ritonavira grupā HIV-1 RNS līmenis bija < 50 kopijas/ml (nepieciešamā ārstēto pacientu grupa, recidīvs/lietošanas pārtraukšana = neveiksmīga terapija). Vidējais CD4⁺ šūnu skaita pieaugums 48 nedēļu laikā bija 207 šūnas/mm³ nelfinavira grupā un 203 šūnas/mm³ fosamprenavira/ritonavira grupā. Viroloģiskā neveiksme izteiktāka bija nelfinavira grupā (17 %) nekā fosamprenavira/ritonavira grupā (7 %). Rezistence pret NRTI ārstēšanas laikā, lietojot fosamprenaviru/ritonaviru, radās nozīmīgi retāk nekā lietojot nelfinaviru (13 % pret 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nelfinavira farmakokinētiskās īpašības tika novērtētas veseliem brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem. Būtiskas atšķirības starp brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem netika novērotas.

Uzsūkšanās: pēc vienas vai vairāku 500-750 mg (divas vai trīs 250 mg tabletes) perorālu devu lietošanas kopā ar uzturu nelfinavira maksimālā koncentrācija plazmā parasti tika sasniegta 2-4 stundās.

Pēc vairākkārtējas 750 mg lietošanas ik pēc 8 stundām 28 dienas (līdzsvara stāvoklis) maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) caurmērā bija 3–4 $\mu\text{g/ml}$ un koncentrācija pirms nākamās devas (vidēji) bija 1–3 $\mu\text{g/ml}$. Pēc vienreizējas devas novēroja nelfinavira koncentrācijas plazmā paaugstināšanos, kas pārsniedza devai proporcionālu palielināšanos, tomēr to nenovēroja pēc vairākkārtējām devām.

Farmakokinētisks pētījums tika veikts HIV pozitīviem pacientiem, salīdzinot daudzkārtīgu devu 1250 mg divas reizes dienā ar 750 mg 3 reizes dienā 28 dienas. Pacienti, kas saņēma VIRACEPT divas reizes dienā ($n=10$) nelfinavira C_{max} sasniedza $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ un attiecīgi rīta un vakara minimālā koncentrācija bija $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ un $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Pacienti, kas saņēma VIRACEPT trīs reizes dienā ($n=11$), nelfinavira C_{max} sasniedza $3,9 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ un attiecīgi rīta un vakara minimālā koncentrācija bija $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ un $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Atšķirību starp rīta un vakara minimālo koncentrāciju, lietojot divas un trīs reizes dienā, novēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kas lietoja devas ar precīzu 8 vai 12 stundu intervālu.

Nelfinavira farmakokinētika, lietojot divreiz un trīsreiz dienā, ir līdzīga. Pacientiem, lietojot 1250 mg divas reizes dienā, nelfinavira AUC_{0-24} bija $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=10$), savukārt, lietojot 750 mg trīs reizes dienā, AUC_{0-24} bija $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=11$). Abu dozēšanas shēmu lietošanas gadījumā vidējā kopējā zāļu iedarbība devu ievadīšanas starplaikā saglabājas vismaz 20 reižu lielāka nekā vidējā IK_{95}^* . Attiecīgo *in vitro* raksturlielumu klīniskā sakarība ar zāļu iedarbību un klīnisko iznākumu nav noskaidrota. Lielāku nekā proporcionālu devai nelfinavira koncentrācijas palielināšanos plazmā novēroja pēc vienreizējas devas lietošanas; taču to nenovēroja pēc vairāku devu lietošanas.

VIRACEPT absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Uztura ietekme uz uzsūkšanos kuņģa un zarnu traktā

Zāļu lietošana kopā ar uzturu palielina nelfinavira kopējo iedarbību un mazina nelfinavira farmakokinētisko mainību, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā. Vienā pētījumā veseli brīvprātīgie lietoja vienu VIRACEPT 1250 mg devu (5x 250 mg tabletes) tukšā dūšā vai pēc maltītes (trīs maltītes ar dažādu kaloriju un taukvielu daudzumu). Otrā pētījumā veseli brīvprātīgie lietoja vienu VIRACEPT 1250 mg devu (5 x 250 mg tabletes) tukšā dūšā vai pēc maltītes (divas maltītes ar dažādu taukvielu daudzumu). Abu pētījumu rezultāti apkopoti tālāk.

Nelfinavira AUC, C_{max} un T_{max} palielināšanās pēc paēšanas, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā, pēc 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletes) lietošanas

Kcal daudzums	% tauku daudzums	Dalībnieku skaits	AUC palielinājums, reizes	C _{max} palielinājums, reizes	T _{max} (h) palielinājums
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

Nelfinavira AUC, C_{max} un T_{max} palielināšanās pēc maza tauku daudzuma (20%) patēriņa, salīdzinot ar liela tauku daudzuma patēriņu (50%) un lietošanu tukšā dūšā, pēc 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletes) lietošanas

Kcal daudzums	% tauku daudzums	Dalībnieku skaits	AUC palielinājums, reizes	C _{max} palielinājums, reizes	T _{max} (h) palielinājums
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinavira kopējā iedarbība palielinās, palielinoties kaloriju vai tauku daudzumam maltītē, kas tiek lietots kopā ar VIRACEPT.

Sadale: Nelfinavirs serumā plaši saistās ar olbaltumiem ($\geq 98\%$). Kompartments sadales tilpums gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem ir 2 – 7 l/kg, kas pārsniedza kopējo ķermeņa šķidruma daudzumu, un liek domāt par nelfinavira plašu penetrāciju audos.

Metabolisms: *In vitro* pētījumos novērots, ka daudzas citohroma P-450 izoformas, arī CYP3A, CYP2C19/C9 un CYP2D6 nosaka nelfinavira metabolismu. Plazmā tika atrasti viens nozīmīgs un vairāki mazāk nozīmīgi oksidēti metabolīti. Nozīmīgākā oksidētā metabolīta M8 (tertbutilhidroksinelfinavira) *in vitro* pretvīrusu aktivitāte ir līdzīga nemainītām zālēm, un tā veidošanos katalizē polimorfiskais citohroms CYP2C19. Turpmāku M8 sadalīšanos katalizē CYP3A4. Cilvēkiem ar normālu CYP2C19 aktivitāti šā metabolīta līmenis plazmā ir aptuveni 25 % no kopējās nelfinavira koncentrācijas plazmā. Paredzams, ka vājiem CYP2C19 metabolizētājiem vai pacientiem, kas vienlaikus saņem spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.5), nelfinavira līmenis plazmā būs palielināts, bet tertbutilhidroksinelfinavira līmenis būs neliels vai nenosakāms.

Eliminācija: klīrensa vērtējumi pēc vienreizējas (24-33 l/h) un vairākkārtējām perorālām devām (26-61 l/h) parādīja, ka nelfinavirs ir medikaments ar vidēju vai lielu bioloģisko pieejamību aknās. Eliminācijas pusperiods plazmā parasti bija 3,5-5 h. Lielākā daļa (87 %) no perorālas 750 mg ¹⁴C-nelfinavira saturošas devas izdalījās izkārnījumos; radioaktivitāti izkārnījumos veidoja nelfinavirs (22 %) un daudzi oksidēti metabolīti (78 %). Urīnā izdalījās tikai 1-2 % devas, no kā lielākā daļa veidoja nemainīts nelfinavirs.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās:

Bērni: 2-13 gadus veciem bērniem iekšķīgi lietota nelfinavira klīrenss ir aptuveni 2-3 reizes lielāks nekā pieaugušiem, un ar lielākām individuālām atšķirībām. Lietojot VIRACEPT pulveri iekšķīgai lietošanai vai tabletes aptuveni 25-30 mg/kg devā trīs reizes dienā kopā ar uzturu, plazmā sasniegtā līdzsvara koncentrācija līdzinās līdzsvara koncentrācijai plazmā pieaugušiem, kas zāles lietojuši pa 750 mg trīs reizes dienā.

Nelfinavira farmakokinētika pētīta 5 pētījumos, kuros piedalījušies bērni no dzimšanas līdz 13 gadu vecumam. Pacienti lietoja VIRACEPT trīs reizes vai divas reizes dienā ar uzturu vai maltīšu laikā. Dozēšanas shēmas un ar tām saistītās AUC₂₄ vērtības apkopotas tālāk.

Apkopojums par nelfinavira līdzsvara stāvokļa AUC₂₄ pediatrikos pētījumos

Protokola Nr.	Dozēšanas shēma ¹	N ²	Vecums	Ar Viracept lietotais uzturs	AUC ₂₄ (mg.h/l) Aritmētiskais vidējais ± SN
AG1343-524	pa 20 (19-28) mg/kg trīs reizes dienā	14	2-13 gadi	Pulveris ar pienu, piena maisījumu, puķiņu vai ūdeni kā vieglas maltītes sastāvdaļu, vai tablete lietota vieglas maltītes laikā	56,1 ± 29,8
PACTG-725	pa 55 (48-60) mg/kg divas reizes dienā	6	3-11 gadi	Kopā ar uzturu	101,8 ± 56,1
PENTA 7	pa 40 (34- 43) mg/kg trīs reizes dienā	4	2-9 mēneši	Kopā ar pienu	33,8 ± 8,9
PENTA 7	pa 75 (55- 83) mg/kg divas reizes dienā	12	2-9 mēneši	Kopā ar pienu	37,2 ± 19,2
PACTG-353	pa 40 (14- 56) mg/kg divas reizes dienā	10	6 nedēļas 1 nedēļa	Pulveris ar ūdeni, pienu, piena maisījumu, sojas piena maisījumu, sojas pienu vai piebarošanas līdzekļiem	44,1 ± 27,4 45,8 ± 32,1

1 Protokolā norādītā deva (pētījumā lietoto devu intervāls)

2 N: to pētījuma dalībnieku skaits, par kuriem iegūti analizējami farmakokinētiskie rezultāti

C_{pirms} nākamās devas vērtības tabulā nav norādītas, jo tās nav pieejamas no visiem pētījumiem

Pieejami arī farmakokinētiskie dati par 86 pacientiem (no 2 līdz 12 gadu vecumā), kas pētījumā AG1343-556 VIRACEPT lietoja par 25 - 35 mg/kg trīs reizes dienā. Pētījumā AG1343-556 iegūtie farmakokinētiskie dati bija mainīgāki nekā dati no citiem pediatrikajiem pētījumiem; AUC₂₄ 95% ticamības intervāls bija no 9 līdz 121 mg.h/l.

Kopumā VIRACEPT lietošana bērniem ir saistīta ar stipri mainīgu līdzekļa kopējo iedarbību. Šīs lielās mainības cēloņi nav zināmi, taču bērniem tā var būt saistīta ar nevienmērīgu uztura patēriņu.

Gados vecāki pacienti:

Nav datu par veciem cilvēkiem.

Aknu darbības traucējumi:

Pacientiem ar HIV infekciju un aknu mazspēju nelfinavira vairāku devu farmakokinētika nav pētīta. Nelfinavira vienas 750 mg devas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientu grupā ar aknu darbības traucējumiem (Child-Turcotte A līdz C klases) novēroja nelfinavira AUC palielināšanos par 49-69 %, salīdzinot ar veselo cilvēku grupu. Pamatojoties uz šo pētījumu datiem, netika veiktas speciālas nelfinavira devas rekomendācijas. Otrā pētījumā nelfinavira (pa 1250 mg divas reizes dienā 2 nedēļas) līdzsvara stāvokļa farmakokinētika tika vērtēta pieaugušiem HIV-seronegatīviem pētījuma dalībniekiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh*; n=6) vai mēreniem (B klase pēc *Child-Pugh*; n=6) aknu darbības traucējumiem. Salīdzinot ar kontroles pacientiem, kuriem bija normāla aknu darbība, pacientiem ar

viegliem traucējumiem nelfinavira AUC un C_{max} nozīmīgi neatšķirās, bet pētījuma dalībniekiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem – bija palielināta par attiecīgi 62% un 22%.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

In vitro pētījumos nelfinavira un tā aktīvā metabolīta M8 liela koncentrācija bloķēja klonētus cilvēka sirds kālija kanālus. Lietojot apmēram 4-5-kārtēju un 70-kārtēju nelfinavira un M8 koncentrāciju, t.i., lielāku par vidējo brīvo terapeitisko līmeni cilvēkiem, klonēti cilvēka sirds kālija kanāli tika bloķēti par 20 %. Pretēji tam, lietojot līdzīgas devas suņiem vai izolētos sirds audos, netika novērota ietekme, kas liecinātu par QT intervāla pagarināšanos EKG. *In vitro* pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma. Tomēr, balstoties uz datiem par preparātiem, kas pagarina QT intervālu, klonētu cilvēka sirds kālija kanālu bloķēšana par >20 % var būt klīniski nozīmīga. Tādēļ pārdozēšanas gadījumos jāņem vērā QT intervāla pagarināšanās iespēja (skatīt apakšpunktu 4.9).

Akūtā un hroniskā toksicitāte: akūtās un hroniskās toksicitātes pētījumi tika veikti pelēm (500 mg/kg dienā), žurkām (līdz 1000 mg/kg dienā) un pērtiķiem (līdz 800 mg/kg dienā). Žurkām novēroja aknu masas palielināšanos un no devas atkarīgu vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju. Pērtiķiem novēroja ķermeņa masas samazināšanos un vispārējā fiziskā stāvokļa pasliktināšanos kopā ar gastrointestinālas toksicitātes vispārīgām pazīmēm.

Mutagenitāte: *in vitro* un *in vivo* pētījumi ar vielmaiņas aktivāciju un bez tās rāda, ka nelfinaviram nav mutagēniskas vai genotoksiskas iedarbības.

Kancerogenitāte: tika veikti divus gadus ilgi kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām, lietojot nelfinavira mesilātu perorāli. Pelēm, lietojot līdz 1000 mg/kg/dienā, onkogēniska iedarbība netika pierādīta. Žurkām, lietojot 1000 mg/kg/dienā, palielinājās vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas un vēža risks, salīdzinot ar kontroles grupu. Sistēmiskā ietekme 3-4 reizes pārsniedza ietekmi cilvēkiem, kam tiek lietotas terapeitiskas devas. Lietojot 300 mg/kg/dienā, palielinājās vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas biežums. Ir pierādīts, ka nelfinavira ilgstoša lietošana žurkām izraisa iedarbību, kas līdzinās enzīmu inducēšanai, kas žurkām (bet ne cilvēkiem) rada noslieci uz vairogdziedzera audzēju veidošanos. Būtiski pierādījumi liecina, ka nav ticams, ka nelfinavirs būtu kancerogēns cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris iekšķīgai lietošanai satur:

- mikrokrīstālu celulozi
- maltodekstriņu
- divvērtīgu kālija fosfātu
- krospovidonu
- hidroksipropilmetilcelulozi
- aspartāmu (E951)
- saharozes palmitātu
- dabiskus un mākslīgus aromatizatorus

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst samaisīt ar skābām vielām nepatīkamās garšas dēļ (skatīt apakšpunktu 4.2).

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

VIRACEPT 50 mg/g pulveris iekšķīgai lietošanai ir ABPE plastmasas pudelēs, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu polipropilēna aizbāzni ar polietilēna ieliktni. Katra pudele satur 144 gramus pulvera iekšķīgai lietošanai, un tai ir pievienoti 1 grama (balts) un 5 gramu (zils) polipropilēna kausiņi.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kastītē atrodas divas mērkarotes, balta 1 grama mērkarote un zila 5 gramu mērkarote.

1. Nomēriet pilnas mērkarotes līmeni, izmantojot otras mērkarotes kātiņu, lai noslaucītu nost pulvera atlikumu.
2. Sajauciet pulveri ar ūdeni, pienu, piena maisījumu, sojas pienu, uztura bagātinātājiem vai pudiņu.
3. Nesajauciet pulveri ar skābas garšas ēdienu vai sulu.
4. Pulveri, kas iejaukts ēdienā kā tas izklāstīts 2. punktā, ieteicams izlietot 6 stundu laikā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(D)

EU/1/97/054/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 22. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 23. janvāris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VIRACEPT 250 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur nelfinavira mesilātu, kas atbilst 250 mg nelfinavira (*nelfinavir*).

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Zilas, iegarenas, abpusēji izliektas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

VIRACEPT indicēts pretretrovīrusu kombinētā terapijā ar HIV-1 (cilvēka imūndeficīta vīruss) inficētu pieaugušo, pusaudžu un bērnu, vecāku par 3 gadiem, ārstēšanai.

Pacientiem, kas iepriekš saņēmuši terapiju ar proteāzes inhibitoriem, nelfinaviru jānozīmē, ņemot vērā individuālo vīrusu jutību un iepriekšējo terapiju.

Skatīt apakšpunktu 5.1.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar VIRACEPT jāsāk ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

VIRACEPT vienmēr jālieto iekšķīgi ēšanas laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacientiem pēc 13 gadu vecumā: VIRACEPT 250 mg apvalkoto tablešu ieteicamā deva ir **1250 mg (piecas tabletes) divas reizes dienā vai 750 mg (trīs tabletes) trīs reizes dienā** iekšķīgi.

Efektivitāti, lietojot divas reizes dienā, salīdzināja ar lietošanas režīmu trīs reizes dienā pacientiem, kas agrāk nebija lietojuši proteāzes inhibitorus (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pacientiem 3-13 gadu vecumā: bērniem ieteicamā sākumdeva ir pa **50-55 mg/kg divas reizes dienā** vai pa **25-35 mg/kg trīs reizes dienā**.

Ieteicamā VIRACEPT apvalkoto tablešu deva, kas jālieto **2 reizes dienā bērniem 3-13 gadu vecumā** ir šāda:

<u>Deva, kas bērniem 3-13 gadu vecumā jālieto divas reizes dienā</u>	
<u>Pacienta ķermeņa masa,</u> <u>kg</u>	<u>VIRACEPT 250 mg apvalkoto</u> <u>tablešu* skaits vienā devā</u>
18 līdz 22 kg	<u>4</u>
vairāk nekā 22 kg	<u>5</u>

Ieteicamā VIRACEPT apvalkoto tablešu deva, kas jālieto **3 reizes dienā bērniem 3-13 gadu vecumā** ir attēlota tabulā tālāk. **Bērniem ar ķermeņa masu robežās no 10,5 līdz 12 kg un no 18 līdz 22 kg**

katras maltītes laikā ir jālieto atšķirīgs tablešu skaits. Tabulā ir atspoguļots režīms, kas nodrošina atbilstošas kopējās Viracept dienas devas lietošanu katru dienu, ņemot vērā bērna ķermeņa masu.

Ārstam ir jāinformē bērna aprūpētājs rūpīgi kontrolēt bērna svara pieaugumu, lai nodrošinātu atbilstošas kopējās dienas devas saņemšanu. Ārstam arī jāinformē bērna aprūpētājs, ka svarīgi ir ievērot devas lietošanas norādījumus un ka ar katru devu maltītes laikā ir jālieto atbilstošais tablešu daudzums.

Deva, kas bērniem 3-13 gadu vecumā jālieto trīs reizes dienā				
Pacienta ķermeņa masa kg	Ieteicamais tablešu skaits katras maltītes laikā			Kopējais tablešu skaits dienā
	Tablešu skaits brokastīs	Tablešu skaits pusdienās	Tablešu skaits vakariņās	
7,5 līdz 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 līdz 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 līdz 12 kg*	2	1	1	4
12 līdz 14 kg*	2	1	2	5
14 līdz 16 kg	2	2	2	6
16 līdz 18 kg	2	2	2	6
18 līdz 22 kg*	3	2	2	7
vairāk nekā 22 kg	3	3	3	9

*** Bērniem ar šādu ķermeņa masu dienā jālieto nevienmērīgs tablešu skaits. Ir jākontrolē virusoloģiskās un imunoloģiskās atbildes reakcija, lai šiem bērniem nodrošinātu atbildes reakcijas uz ārstēšanu iegūšanu.**

Pacientiem, kuri nevar tabletes norīt, VIRACEPT tabletes, rūpīgi izmaisot ar karoti, var izšķīdināt ūdenī (½ glāze). Pēc izšķīdināšanas duļķaini zilgana šķidrums ir rūpīgi jāsamaisa un nekavējoties jāizdzer. Glāze jāizskalo ar ūdeni (½ glāze), kas pēc tam jāizdzer, nodrošinot visas devas saņemšanu.

Kombinācijā ar VIRACEPT nav ieteicams lietot skābas uzturvielas vai sulas (piemēram, apelsīnu sulu, ābolu sulu vai ābolu biezeni), jo šādam maisījumam var būt rūgta garša,

Ārstam, ir jānodrošina, ka bērns aprūpētājs saprot zāļu lietošanas kontroles un atbilstošās Viracept sagatavošanas un lietošanas bērniem attiecīgajā svara grupā metodes svarīgumu.

Nieru un aknu funkciju traucējumi: Pašlaik nav konkrētu ziņu par pacientiem ar HIV infekciju un nieru darbības traucējumiem, tādēļ nav īpašu lietošanas ieteikumu (skatīt apakšpunktu 4.4). Nelfinavirs galvenokārt metabolizējas un tiek izvadīts caur aknām. Nav pietiekošu ziņu par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ nav īpašu lietošanas ieteikumu (skatīt apakšpunktu 5.2). Tādēļ jāievēro piesardzība, ja VIRACEPT lieto pacienti ar traucētām nieru vai aknu funkcijām.

4.3 Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar medikamentiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības diapazons un kas ir CYP3A4 substrāti [(piemēram, terfenadīns, astemizols, cisapīds, amiodarons, hinidīns, pimoizīds, triazolāms, iekšķīgi lietojams midazolāms (par piesardzību, midazolāmu lietojot parenterāli, skatīt apakšpunktu 4.5), melnā rudzu grauda alkaloīdi, lovastatīns un simvastatīns, alfuosīns un sildenafilis, lietojot pulmonālas arteriālas hipertensijas terapijai (informāciju par sildenafilu un citu PDE-5 inhibitoru lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt apakšpunktā 4.5)].

Spēcīgi CYP3A induktori (piemēram, rifampicīns, fenobarbitāls un karbamazepīns) samazina nelfinavīra koncentrāciju plazmā.

Lietošana vienlaikus ar rifampicīnu ir kontrindicēta, jo mazinās nelfinavira iedarbība. Ārsts nedrīkst lietot spēcīgus CYP 3A4 induktorus kombinācijā ar Viracept, un ja pacients lieto VIRACEPT, ārstam jāapsver alternatīva līdzekļa izmantošana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Nelfinaviru nedrīkst lietot vienlaikus ar medikamentiem, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo šī kombinācija, var samazināt nelfinavira koncentrāciju plazmā un terapeitisko efektivitāti (skatīt apakšpunktu 4.5).

VIRACEPT nedrīkst lietot vienlaikus ar omeprazolu, jo samazinās nelfinavira un tā metabolīta M8 (terbutilhidroksinelfinavira) kopējā iedarbība. Tas var izraisīt viroloģiskās atbildes reakcijas zaudēšanu un iespējamu rezistenci pret VIRACEPT (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientam jāpaskaidro, ka VIRACEPT neizārstē HIV infekciju, un, ka pacientam arī turpmāk var attīstīties infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV slimību, un ka nav novērots, ka VIRACEPT samazinātu HIV pārvešanas risku dzimumsakaru veidā vai ar inficētām asinīm.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms:

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Aknu slimība:

Nav pierādīta nelfinavira lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgiem aknu funkciju traucējumiem. Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kam tiek veikta kombinēta pretretrovīrusu terapija, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks. Gadījumos, kad nepieciešams vienlaikus veikt B vai C hepatīta pretvīrusu terapiju, lūdzu, sk. arī šo preparātu zāļu aprakstus.

Pacientiem, kam anamnēzē ir aknu funkciju traucējumi, tostarp hronisks aktīvs hepatīts, kombinētās pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju traucējumi, un tādēļ šie pacienti jākontrolē atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem tiek pierādīta aknu slimības pastiprināšanās, jānovērtē ārstēšanas pārtraukšanas iespējas. Nelfinavira lietošana pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Tā kā trūkst šādu pētījumu, jāievēro piesardzība, jo var palielināties nelfinavira koncentrācija un/vai aknu fermentu līmenis.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav atļauts vienlaikus ordinēt kolhicīnu un VIRACEPT.

Osteonekroze:

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Nieru darbības traucējumi:

Tā kā nelfinavirs izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem, maz ticams, ka tas tiks nozīmīgi izvadīts ar hemodialīzi vai peritoneālu dialīzi. Tādēļ šiem pacientiem nav nepieciešama īpaša piesardzība vai devas pielāgošana.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav atļauts vienlaikus ordinēt kolhicīnu un VIRACEPT.

Cukura diabēts un hiperglikēmija: Ar proteāzes inhibitoriem ārstētiem pacientiem novēroti pirmreizēji cukura diabēta gadījumi, hiperglikēmija vai cukura diabēta kompensācijas pasliktināšanās. Dažos gadījumos hiperglikēmija bija smaga, reizēm saistīta ar ketoacidozi. Daudziem pacientiem bija neskaidra medicīniska diagnoze, dažos gadījumos bija nepieciešama ārstēšana ar līdzekļiem, kuru lietošana bijusi saistīta ar cukura diabēta vai hiperglikēmijas attīstību.

Pacienti ar hemofiliju: Ir ziņojumi par asiņošanas, tostarp spontānu zemādas hematomu un hemartrožu pastiprināšanos A un B tipa hemofilijas slimniekiem, kas tika ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus tika ievadīts VIII faktors. Vairāk par pusi aprakstīto gadījumu terapija ar proteāzes inhibitoriem tika turpināta vai atsākta pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Noskaidrota cēloņsakarība, lai gan darbības mehānisms netika atklāts. Hemofilijas slimniekiem būtu jādara zināms, ka iespējama pastiprināta asiņošana.

Lipodistrofija: Ar HIV inficētiem pacientiem kombinēta pretretrovīrusu terapija izraisa organisma taukaudu pārsadali (iegūtu lipodistrofiju). Patlaban nav zināmas šī procesa sekas ilgstošā laika periodā. Lipodistrofijas mehānisms nav pilnīgi zināms. Ir hipotēze par saistību starp viscerālo lipomatozi un proteāzes inhibitoriem (PI) un lipoatrofiju un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Augstāks lipodistrofijas risks tiek saistīts ar tādiem individuāliem faktoriem, kā lielāks vecums, un ar medikamentu saistītiem faktoriem, piemēram, ilgāku pretretrovīrusu terapiju un saistītiem metabolisma traucējumiem. Veicot klīnisku izmeklēšanu, jānovērtē tauku pārsadales fizikālās pazīmes. Jāapsver seruma lipīdu un glikozes līmeņa noteikšana asinīs tukšā dūšā. Lipīdu traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskajai situācijai (skatīt apakšpunktu 4.8).

PDE-5 inhibitori: nozīmējot sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai pacientiem, kuri saņem VIRACEPT, jāievēro īpaša piesardzība. Paredzams, ka vienlaicīga VIRACEPT un šo zāļu lietošana var paaugstināt to koncentrāciju un izraisīt ar to saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, hipotensiju, ģīboni, redzes palmaiņas un ilgstošu erekciju (skatīt apakšpunktu 4.5) Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ordinēta sildenafilu lietošana vienlaikus ar VIRACEPT ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori (statīni): HMG-CoA reduktāzes inhibitori var mijiedarboties ar proteāzes inhibitoriem un palielināt miopātijas, tostarp rhabdmiolīzes, risku. Vienlaicīga proteāzes inhibitoru un lovastatīna vai simvastatīna lietošana ir kontrindicēta. Ar proteāzes inhibitoriem var mijiedarboties arī citi HMG-CoA reduktāzes inhibitori, tādēļ tie jālieto piesardzīgi.

Nav ieteicama vienlaicīga salmeterola un VIRACEPT lietošana. Šī kombinācija var palielināt salmeterola izraisīto ar sirds – asinsvadu sistēmu saistīto blakusparādību, tostarp arī QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauves un sinusa tahikardijas risku.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nelfinavīru metabolizē galvenokārt citohroma P450 izoenzīmi CYP3A4 un CYP2C19 (skatīt apakšpunktu 5.2). Nelfinavīrs ir arī CYP 3A4 inhibitors. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, maz iespējam, ka terapeitiskā koncentrāciju intervālā nelfinavīrs inhibēs citas citohroma P450 izoformas.

Kombinācija ar citām zālēm: Jāievēro piesardzība, ja VIRACEPT lieto vienlaikus ar līdzekļiem, kas ir CYP3A4 induktori vai inhibitori, un/vai substrāti. Šādu kombināciju lietošanas gadījumā jāpielāgo deva (skatīt arī apakšpunktu 4.3 un 4.8).

CYP3A4 substrāti: Lietošana vienlaikus ir kontrindicēta ar turpmāk minētiem līdzekļiem, kas ir CYP3A4 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs: terfenadīns, astemizols, cisapriīds, amiodarons, hinidīns, melnā rudzu grauda alkaloīdi, pimoīds, midazolāms iekšķīgi, triazolāms, alfuzosīns un sildenafilis gadījumos, kad to lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas terapijai (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sagaidāms, ka PI un sildenafilā lietošana vienlaikus būtiski palielinās sildenafilā koncentrāciju un var palielināt sildenafilā blakusparādību, tai skaitā hipotensijas, redzes pārmaiņu un priapisma, biežumu.

Var būt jāmazina citu CYP3A4 substrātu deva vai jāapsver cita līdzekļa lietošana (1. tabula). Nelfinavira lietošana vienlaikus ar flutikazona propionātu var palielināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Jāapsver alternatīvi līdzekļi, kuru metabolismā nav iesaistīts CYP3A4, piemēram, beklometazons. Trazodona lietošana vienlaikus ar nelfinaviru var palielināt trazodona koncentrāciju plazmā, un jāapsver trazodona devas mazināšana.

Nelfinavira lietošana vienlaikus ar simvastatīnu vai lovastatīnu var izraisīt nozīmīgu simvastatīna un lovastatīna koncentrācijas plazmā līmeņa paaugstināšanos, tādēļ nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.3). Jāapsver alternatīvi līdzekļi, kas nav CYP3A4 substrāti, piemēram, pravastatīns vai fluvastatīns. Ar proteāzes inhibitoriem var mijiedarboties arī citi HMG-CoA reduktāzes inhibitori, tādēļ tie jālieto piesardzīgi.

Nav ieteicama vienlaicīga salmeterola un VIRACEPT lietošana. Šī kombinācija var palielināt salmeterola izraisīto ar sirds – asinsvadu sistēmu saistīto blakusparādību, tostarp ar 50% intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku. Vienlaicīga varfarīna un VIRACEPT lietošana var ietekmēt varfarīna koncentrāciju. VIRACEPT lietošanas laikā ieteicams rūpīgi kontrolēt starptautisko normalizēto attiecību (INR) (īpaši terapijas sākumā).

Metabolisma enzīmu induktori: Spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, fenobarbitāla un karbamazepīna) lietošana var mazināt nelfinavira koncentrāciju plazmā, tādēļ šādu līdzekļu lietošana vienlaikus ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Piesardzība jāievēro, vienlaikus lietojot citus līdzekļus, kas inducē CYP3A4.

Sagaidāms, ka, midazolāmu lietojot iekšķīgi, tā koncentrācija plazmā būs nozīmīgi lielāka, tādēļ to nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinaviru. Parenterāli midazolāms jāievada vienlaikus ar nelfinaviru intensīvās terapijas nodaļā, lai nodrošinātu ciešu klīnisko uzraudzību. Ja jāievada vairāk nekā viena deva, jāapsver midazolāma devas pielāgošana (1. tabula).

Metabolisma enzīmu inhibitori: Nelfinavira lietošana vienlaicīgi ar CYP2C19 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu, fluoksetīnu, paroksetīnu, lansoprazolu, imipramīnu, amitriptilīnu un diazepāmu) var samazināt nelfinavira pārveidošanos par tā galveno aktīvo metabolītu M8 (*tertbutilhidroksinelfinaviru*). Izraisot vienlaicīgu nelfinavira līmeņa palielināšanos plazmā (skatīt apakšpunktu 5.2). Nepietiekami klīnisko pētījumu dati par pacientiem, kas saņem vienu vai vairākas no šīm zālēm kopā ar nelfinaviru, liecina, ka klīniski nozīmīga ietekme uz drošību un efektivitāti nav gaidāma. Tomēr šādu ietekmi nevar izslēgt.

1. tabulā norādīta nelfinavira mijiedarbība ar atsevišķiem savienojumiem, kas raksturo nelfinavira ietekmi uz vienlaikus lietotā savienojuma farmakokinētiku un citu zāļu ietekmi uz nelfinavira farmakokinētiku.

1. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un ieteikumi par devu

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>NRTI</i>		
		Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp nelfinaviru un nukleozīdu analogiem nav novērota. Pašlaik nav pierādījumu par zidovudīna nepietiekamu iedarbību uz CNS, kas varētu būt saistīta ar zidovudīna plazmas līmeņa nelielu pazemināšanos, lietojot vienlaikus ar nelfinaviru. Tā kā didanozīnu iesaka lietot tukšā dūšā, VIRACEPT jālieto (kopā ar ēdienu) vienu stundu pēc vai vairāk par 2 stundām pirms didanozīna lietošanas.
<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Ritonavirs 500 mg viena deva (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā 6 dienas)	Ritonavira AUC ↔ Ritonavira Cmax ↔ Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim
Ritonavirs 500 mg 2 reizes dienā, 3 devas (nelfinavirs 750 mg viena deva)	Ritonavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 152 %	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim
Ritonavirs 100 mg vai 200 mg 2 reizes dienā (nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā, no rīta) Ritonavirs 100 mg vai 200 mg 2 reizes dienā (nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā, vakarā)	Ritonavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 26 % M8 metabolīta AUC ↑ 74 % Ritonavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 39 % M8 metabolīta AUC ↑ 86 %	Nebija nozīmīgas atšķirības starp mazām ritonavira devām (100 vai 200 mg divreiz dienā) attiecībā uz ietekmi uz nelfinavira un M8 AUC. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav noteikta.
Indinavirs 800 mg viena deva (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā X 7 dienas) Indinavirs 800 mg reizi 8 stundās X 7 dienas (nelfinavirs 750 mg viena deva)	Indinavira AUC ↑ 51 % Indinavira Cmax ↔ Nelfinavira koncentrācija nav mērīta Indinavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 83 %	Indinavira + nelfinavira kombinācijas drošība nav noteikta.
Sakvinavirs 1200 mg viena deva (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā X 4 dienas) Sakvinavirs 1200 mg 3 reizes dienā (nelfinavirs 750 mg viena deva)	Sakvinavira AUC ↑ 392 % Nelfinavira koncentrācija nav mērīta Sakvinavira koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 30 %	
Amprenavirs 800 mg 3 reizes dienā (nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Amprenavira AUC ↔ Amprenavira Cmin ↑ 189 % Nelfinavira AUC ↔	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim
<i>Nenuklozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirenzis 600 mg dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Efavirenzis AUC ↔ Nelfinavira AUC ↓ 20 %	Nav nepieciešama devas pielāgošana nevienam līdzeklim
Delavirdīns 400 mg 3 reizes dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Delavirdīna AUC ↓ 31 % Nelfinavira AUC ↑ 107 %	Kombinācijas drošums nav noskaidrots; kombinācija nav ieteicama

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Nevirapīns		Nevirapīnu lietojot kopā ar nelfinaviru, devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>Pretinfekcijas līdzekļi</i>		
Rifabutīns 300 mg dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Rifabutīna AUC ↑ 207 % Nelfinavira AUC ↓ 32 %	Rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg dienā nepieciešama, ja 750 mg nelfinavira 3 reizes dienā vai 1250 mg 2 reizes dienā un rifabutīnu lieto vienlaikus.
Rifabutīns 150 mg dienā (Nelfinavirs 750 mg 3 reizes dienā)	Rifabutīna AUC ↑ 83 % Nelfinavira AUC ↓ 23 %	Rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg QD mg dienā nepieciešama, ja 750 mg nelfinavira 3 reizes dienā vai 1250 mg 2 reizes dienā un rifabutīnu lieto vienlaikus.
Rifampicīns 600 mg dienā x 7 dienas (Nelfinavirs 750 mg reizi 8 stundās x 5 - 6 dienas)	Rifampicīna koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↓ 82 %	Kontrindicēta rifampicīna vienlaicīga lietošana ar nelfinaviru.
Ketokonazols	Ketokonazola koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↑ 35 %	Nelfinavira un spēcīga CYP3A inhibitora, ketokonazola, vienlaicīga lietošana par 35 % palielināja nelfinavira AUC par 35 %. Nelfinavira koncentrācijas pārmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām un devas pielāgošana nav nepieciešama, ketokonazolu un nelfinaviru lietojot vienlaikus.
<i>Perorālie kontracepcijas līdzekļi</i>		
17 α etinilestradiols 35 µg dienā x 15 dienas (Nelfinavirs 750 mg reizi 8 stundās x 7 dienas)	Etinilestradiola AUC ↓ 47 % Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	Etinilestradiolu saturošus kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinaviru. Jāapsver citu kontracepcijas līdzekļu lietošanas nepieciešamība.
Noretindrons 0,4 mg dienā x 15 dienas (Nelfinavirs 750 mg reizi 8 stundās x 7 dienas)	Noretindrona AUC ↓ 18 % Nelfinavira koncentrācija nav mērīta	Noretindronu saturošus kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinaviru. Jāapsver citu kontracepcijas līdzekļu lietošanas nepieciešamība.
<i>HMG-CoA reduktāzes inhibitori (statīni)</i>		
		Tā kā palielināta HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, arī rabdomiolīzi, šo zāļu kombinācija ar nelfinaviru nav ieteicama.
Simvastatīns vai lovastatīns (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā)	Simvastatīna AUC ↑ 506 % Nelfinavira AUC ↔ koncentrācija nav mērīta	Simvastatīna vai lovastatīna un nelfinavira kombinācija ir kontrindicēta (skatīt kontrindikācijas).

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Atorvastatīns 10 mg dienā (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā)	Atorvastatīna AUC ↑ 74 % Nelfinavira AUC koncentrācija nav mērīta	Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A4. Lietojot kopā ar nelfinaviru, būtu jālieto mazāko iespējamo atorvastatīna devu.
Pravastatīns, fluvastatīns, rosuvastatīns		Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4, un nav gaidāma mijiedarbība ar nelfinaviru. Ja ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem indikāta kombinācijā ar nelfinaviru, ieteicams pravastatīns vai fluvastatīns. Rosuvastatīnu var lietot vienlaikus ar nelfinaviru, bet pacienti ir jāpaaugsta.
<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Fenitoīns 300 mg dienā x 7 dienas (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā x 14 dienas)	Fenitoīna AUC ↓ 29 % Brīvs fenitoīns ↓ 28 %	Nav nepieciešama nelfinavira devas pielāgošana. Nelfinavirs var samazināt fenitoīna AUC; tādēļ jākontrolē fenitoīna koncentrācija, lietojot to vienlaikus ar nelfinaviru.
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
Omeprazols 20 mg 2 reizes dienā x 4 dienas, lietojot 30 minūtes pirms nelfinavira (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā x 4 dienas)	Omeprazola koncentrācija nav mērīta Nelfinavira AUC ↓ 36 % Nelfinavira C _{max} ↓ 37 % Nelfinavira C _{min} ↓ 39 % M8 metabolīta AUC ↓ 92 % M8 metabolīta C _{max} ↓ 89 % M8 metabolīta C _{min} ↓ 75 %	Omeprazolu nedrīkst lietot kopā ar nelfinaviru. Nelfinavira uzsūkšanās var samazināties, ja kuņģa sulas pH ir palielināts neatkarīgi no cēloņa. Nelfinavira vienlaicīga lietošana ar omeprazolu var izraisīt viroloģiskas atbildes reakcijas zudumu un tādēļ vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta. Ieteicama piesardzība, nelfinaviru lietojot kopā ar citiem protonu sūkņa inhibitoriem

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Sedatīvi/anksiolītiski līdzekļi		
Midazolāms	Nav veikts zāļu mijiedarbības pētījums par nelfinavira lietošanu kopā ar benzodiazepīniem.	Midazolāmu plaši metabolizē CYP3A4. Midazolāma vienlaicīga lietošana ar nelfinaviru var izraisīt lielu šā benzodiazepīna koncentrācijas palielināšanos. Balstoties uz datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem, paredzams, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs nozīmīgi lielāka, ja midazolāms tiek lietots perorāli. Tādēļ nelfinaviru nedrīkst lietot vienlaikus ar perorāli lietotu midazolāmu. Ja nelfinaviru lieto vienlaikus ar parentāli ievadītu midazolāmu, to jāveic intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai vietā ar līdzīgu aprīkojumu, kas nodrošina stingru klīnisku uzraudzību un ātrā atbilstošu medicīnisku ārstēšanu līdzenas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošanas nepieciešamība, īpaši ja tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.
H1 receptora antagonisti, 5-HT agonisti		
Terfenadīns, astemizols, cisapriīds	Nelfinavirs palielina terfenadīna koncentrāciju plazmā. Līdzīga mijiedarbība iespējama ar astemizolu un cisapriīdu.	Nelfinaviru nedrīkst lietot vienlaikus ar terfenadīnu, astemizolu vai cisapriīdu, jo var rasties nopietna un/vai dzīvību apdraudoša aritmija.
Endotelīna receptoru antagonisti		
Bosentāns	Nav pētīts. Vienlaicīga bosentāna un nelfinavira lietošana var paaugstināt bosentāna koncentrāciju plazmā.	Kad ordinēts vienlaikus ar nelfinaviru, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu.
Pretsāpju līdzekļi		
Metadons 80 mg ± 21 mg dienā > 1 mēnesi (Nelfinavirs 1250 mg 2 reizes dienā x 8 dienas)	Metadona AUC ↓ 47 %	Nevienam no pacientiem šajā pētījumā nekonstatēja atcelšanas simptomus; kaut gan, ņemot vērā farmakokinētikas pārmaiņas, jāparedz, ka dažiem pacientiem, kas saņēma šo medikamentu kombināciju, varētu būt atcelšanas simptomi un var būt nepieciešama turpmāka metadona devas pielāgošana. Metadona AUC var samazināties, lietojot kopā ar nelfinaviru; tādēļ var būt nepieciešama turpmāka metadona devas pielāgošana vienlaicīgas lietošanas laikā ar nelfinaviru.

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Inhalējamie/nazāli lietojamie steroīdi</i>		
Flutikazons	↑ Flutikazona koncentrācija	Flutikazona propionāta lietošana vienlaikus ar VIRACEPT var palielināt flutikazona propionāta koncentrāciju plazmā. Lietot piesardzīgi. Apsvērt citu, flutikazona propionātam alternatīvu līdzekļu, piemēram, beklometazonu, lietošanu, ko nemetabolizē CYP3A4, sevišķi ilgstošas lietošanas gadījumā.
<i>Antidepresanti</i>		
Trazodons	↑ Trazodona koncentrācija	Trazodona lietošana vienlaikus ar VIRACEPT var palielināt trazodona koncentrāciju plazmā. Tādēļ kombinācija jālieto piesardzīgi, un jāapsver mazākās trazodona devas lietošana.
<i>PDE-5 inhibitori pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH terapijai</i>		
Tadalafils	Nav pētīts. Vienlaicīga tadalafila un nelfinavira lietošana var paaugstināt tadalafila koncentrāciju plazmā.	Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai paredzēta tadalafila lietošana vienlaikus ar VIRACEPT nav ieteicama.
Sildenafilis	Nav pētīts. Vienlaicīga sildenafilis un nelfinavira lietošana var paaugstināt sildenafilis koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga sildenafilis un VIRACEPT lietošana ir kontrindicēta (skatīt „Kontrindikācijas”).
<i>PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas jeb ED terapijai</i>		
Tadalafils	Nav pētīts. Vienlaicīga tadalafila un nelfinavira lietošana var paaugstināt tadalafila koncentrāciju plazmā.	Jālieto, nodrošinot pastiprinātu kontroli attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar pastiprinātu tadalafila iedarbību.
Sildenafilis	Nav pētīts. Vienlaicīga sildenafilis un nelfinavira lietošana var paaugstināt sildenafilis koncentrāciju plazmā.	Sildenafilis sākumdeva nedrīkst būt lielāka par 25 mg 48 stundu laikā. Jālieto, nodrošinot pastiprinātu kontroli attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar pastiprinātu sildenafilis iedarbību.
Vardenafils	Nav pētīts. Vienlaicīga vardenafila un nelfinavira lietošana var paaugstināt vardenafila koncentrāciju plazmā.	Jālieto, nodrošinot pastiprinātu kontroli attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar pastiprinātu vardenafila iedarbību.
<i>Līdzekļi pret podagru</i>		
Kolhicīns	Nav pētīts. Vienlaicīga kolhicīna un nelfinavira lietošana var paaugstināt kolhicīna koncentrāciju plazmā.	Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar nelfinaviru, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem vienlaikus ordinēt kolhicīnu un nelfinaviru nav atļauts (skatīt apakšpunktu 4.4).

Zāles pēc terapeitiskās grupas (pētījumā lietotā nelfinavira deva)	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Pārmaiņa %	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Augu valsts līdzekļi		
Asinszāle	Lietojot vienlaikus ar augu preparātiem, kas satur asinszāli (<i>Hypericum perforatum</i>), var samazināties nelfinavira koncentrācija asins plazmā. Šo efektu var radīt asinszāles medikamentu metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu indukcija.	Augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinaviru. Ja pacients jau saņem asinszāli saturošu preparātu, jāpārtrauc tā lietošana, jāpārbauda vīrusu līmenis un, ja iespējams, nelfinavira līmenis. Pārtraucot asinszāles lietošanu, nelfinavira līmenis var paaugstināties un varbūt būs jāpielāgo nelfinavira deva. Asinszāles izraisītais efekts var saglabāties līdz 2 nedēļām pēc terapijas pārtraukšanas.

↑ liecina par palielināšanos, ↓ liecina par pazemināšanos, ↔ liecina par minimālām pārmaiņām (<10 %).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Dzīvnieku reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām, lietojot devas, kas nodrošina tādu pašu sistēmisku ietekmi, kā lietojot klīniskas devas, netika novērotas ar zīdīšanu saistītas nevēlamas reakcijas. Klīniskā pieredzes par lietošanu grūtniecēm ir nepilnīga. VIRACEPT grūtniecības laikā drīkst lietot tikai, ja sagaidāmais ieguvums no zāļu lietošanas ir lielāks par iespējamo risku auglim.

Lai izvairītos no HIV pārņemšanas, ar HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā nav ieteicams zīdīt bērnu. Pētījumi ar žurkām laktācijas laikā parādīja, ka nelfinavirs nokļūst mātes pienā. Nav ziņu par nelfinavira ekskrēciju mātes pienā cilvēkam. Mātēm nedod norādījums pārtraukt bērna zīdīšanu, ja tiek lietots VIRACEPT.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

VIRACEPT neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai ietekmē to nedaudz.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

VIRACEPT 250 mg tablešu drošība tika pētīta kontrolētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 1300 pacientiem. Vairāms pacientu saņēma 750 mg devu 3 reizes dienā vai nu monoterapijā, vai kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, vai 1250 mg divas reizes dienā kombinācijā ar nukleozīdu analogiem. Biežāk sastopamās blakusparādības, kas bija vismaz iespējami saistītas ar nelfinaviru (t.i., nevēlamās blakusparādības) ir caureja, slikta dūša un izsitumi. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Klīniskos pētījumos ar nelfinaviru novērotās nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības ir apkopotas 2. tabulā. Saraksts ietver arī izteiktas laboratoriskās novirzes, kas novērotas, lietojot nelfinaviru (pēc 48 nedēļām).

2. tabula: Blakusparādību un izteiktu laboratorisko noviržu sastopamība II un III fāzes pētījumos (ļoti bieži ($\geq 10\%$); bieži ($\geq 1\%$ un $< 10\%$))

Organisma sistēma Blakusparādības biežums	Blakusparādības	
	3. un 4. pakāpe	Visas pakāpes
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>		
Ļoti bieži		Caureja
Bieži		Slikta dūša, vēdera pūšanās
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		
Bieži		Izsitumi
<u>Izmeklējumi</u>		
Bieži		Palielināts alanīnaminotransferāzes līmenis, palielināts aspartātaminotransferāzes līmenis, neitropēnija, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, samazināts neitrofilu skaits

Bērni un jaundzimušie:

Pavisam apmēram 400 pacientu saņēma nelfinaviru pētījumos par bērnu ārstēšanu (524, 556, PATCG 377/725 un PENTA-7 pētījums) līdz 96 nedēļām. Klīniskos pētījumos ar bērniem novērotās blakusparādības bija līdzīgas kā pieaugušiem. Caureja bija blakusparādība, kas bērniem novērota visbiežāk. Neitropēnija/leikopēnija bija biežākā novērotā laboratoriskā novirze. Šo klīnisko pētījumu laikā kopējais pacientu daudzums, kam terapija tika pārtraukta sakarā ar nevēlamām blakusparādībām, bija mazāk nekā 13 %.

Pēcregistrācijas pieredze ar nelfinaviru

Turpmāk apkopotas būtiskas un nebūtiskas blakusparādības no spontāniem pēcregistrācijas ziņojumiem (kad nelfinavirs tika lietots kā vienīgais proteāzes inhibītors vai kombinācijā ar citu pretretrovīrusu terapiju), kas nav minētas apakšpunktā 4.8 un kuru gadījumā nevar izslēgt cēlonisku saistību ar nelfinaviru. Tā kā šie dati iegūti no spontānu pēcregistrācijas ziņojumu sistēmas, blakusparādību biežums nav apstiprināts.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Retāk ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): paaugstinātas jutības reakcijas, kas ietver bronhu spazmas, drudzi, niezi, sejas tūsku un makulopapulārus izsitumus vai bullozu dermatītu.

Vielmaiņas un uzturēšanas traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): pirmreizējs cukura diabēts vai esoša cukura diabēta paasinājums.

Retāk-reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): kombinēta pretretrovīrusu terapija ar HIV inficētiem pacientiem izraisa organisma taukainu pārsadalīti (iegūtu lipodistrofiju), tostarp perifērisko sejas zemādas taukainu zudumu, palielinātu tauku daudzumu vēdera dobumā un ap iekšējiem orgāniem, krūšu hipertrofiju un tauku uzkrāšanos kakla mugurpusē (lipohipertrofija jeb bifeļa kupris).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): vēdera pūšanās,

Retāk ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vemšana, pankreatīts / amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatīts, aknu enzīmu līmeņa palielināšanās un dzelte, lietojot nelfinaviru kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): ziņots ar PIs par paaugstinātu kreatīna fosfokināzes līmeni, mialģiju, miozītu un rbdomiolīzi, īpaši lietojot kombinācijā ar nukleozīdu analogiem.

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Reti ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): spontānas hemorāģijas pastiprināšanās hemofilijas slimniekiem.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Ļoti reti ($\leq 0,01\%$), ieskaitot atsevišķus gadījumus: *erythema multiforme*.

Bērni:

Pēcregistrācijas periodā ziņots par papildu blakusparādībām un tās minētas turpmāk. Tā kā šie dati iegūti spontānu ziņojumu sistēmā, blakusparādību biežums ir nezināms: hipertrigliceridēmija, anēmija, paaugstināts pienskābes līmenis asinīs un pneimonija.

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai ilgstošas kombinētas pretretrovīrusu terapijas (CART) gadījumā. Tās rašanās biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kombinēta pretretrovīrusu terapija izraisa patoloģiskas metaboliskas novirzes, piemēram, triglicerīdu līmeņa palielināšanos asinīs, holesterīna līmeņa palielināšanos asinīs, rezistenci pret insulīnu, hiperglikēmiju un hiperlaktēmiju. To rašanās biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai atlikušām oportūniskām infekcijām. To rašanās biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Pieredze par akūtu VIRACEPT pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Specifiska antidota nelfinavira pārdozēšanas gadījumā nav. Ja nepieciešams, neabsorbēto nelfinaviru var izvadīt, izraisot vemšanu vai skalojot kuņģi. Aktivētās ogles lietošana arī var palīdzēt izvadīt neabsorbēto nelfinaviru. Tā kā nelfinavirs labi saistās ar proteīniem, nav iespējama nozīmīga zāļu izvadīšana no asinīm ar dialīzi.

Nelfinavira pārdozēšana var būt teorētiski saistīta ar QT intervāla pagarināšanos EKG (skatīt arī apakšpunktu 5.3), un tādēļ ir nepieciešams veikt monitorēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: tiešie pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05A E04.

Darbības mehānisms: HIV proteāze ir ferments, kas nepieciešams vīrusa poliproteīna priekšteču proteīniska šķelšanai par atsevišķiem infekciozo HIV veidojošiem proteīniem. Šo vīrusu poliproteīnu šķelšana ir būtiska infekciozā vīrusa attīstībā. Nelfinavirs atgriezeniski saistās pie HIV proteāzes aktīvās daļas un aizkavē poliproteīnu šķelšanu, tā veidojot neattīstītas, neinfekciozas vīrusa daļiņas.

Pretvīrusu aktivitāte in vitro: Nelfinavira pretvīrusu aktivitāte *in vitro* tika pierādīta gan akūtas, gan hroniskas HIV infekcijas gadījumā limfoblastoīdo šūnu rindās, perifērisko asiņu limfocītos un monocītos/makrofāgos. Nelfinaviram tika atklāta plaša spektra aktivitāte pret laboratoriski iegūtiem celmiem un klīniskā izolētiem HIV-1 un HIV-2 ROD celmu. Nelfinavira EC_{95} (efektīvā koncentrācija 95 %) svārstās no 7 līdz 111 nM (vidēji 58 nM). Nelfinaviram pierādīta kombinācijas ar reversās transkriptāzes inhibitoriem zidovudīnu (ZDV), lamivudīnu (3TC), didanozīnu (ddI), zalcitabīnu (ddC) un stavudīnu (d4T) sinerģismu papildinoša darbība pret HIV, nepalielinoties citotoksicitātei.

Rezistence: Vīrusu rezistence pret nelfinavīru var rasties vīrusu proteāzes mutāciju dēļ aminoskābes 30., 88. un 90. pozīcijā.

In vitro: *In vitro* ir atlasīti HIV izolāti ar pazeminātu jutību pret nelfinavīru. Klīniskos pētījumos, kas ilga 2-82 nedēļas, tika monitorēti atlasītu, ar nelfinavīru vai nelfinavīru kombinācijā ar reversās transkriptāzes inhibitoriem ārstētu pacientu HIV izolāti, lai noteiktu to fenotipiskās (n=19) vai genotipiskās (n=195, no kuriem 157 bija novērtējami) pārmaiņas. Vairāk nekā 10 % pacientu, kam bija novērtējami izolāti, tika konstatēta viena vai vairākas vīrusa proteāzes mutācijas 30., 35., 36., 46., 71., 77. un 88. aminoskābes pozīcijā. No 19 pacientiem, kam tika veiktas klīnisko izolātu fenotipiskās un genotipiskās analīzes, 9 pacientu izolātiem bija pazemināta (5-93 reizes) jutība pret nelfinavīru *in vitro*. Visu 9 pacientu izolātiem bija viena vai vairākas vīrusa proteāzes gēna mutācijas. Visbiežākā mutācijas vieta bija 30. aminoskābes pozīcija.

Krustotā rezistence in vitro: HIV izolāti, kas tika iegūti 5 pacientiem nelfinavīra terapijas laikā, demonstrēja nelfinavīra jutības pazemināšanos (5-93 reizes) *in vitro*, salīdzinot ar līdzīgiem sākotnējiem izolātiem, taču nepierādīja atbilstošu jutības pazemināšanos pret indinavīru, ritonavīru, sakvinavīru vai amprenavīru *in vitro*. Pretēji tam, pēc ritonavīra terapijas 6 no 7 klīniskajiem izolātiem ar pazeminātu (8-113 reizes) jutību pret ritonavīru *in vitro*, salīdzinot ar sākotnējo, bija arī pazemināta (5-40 reizes) jutība pret nelfinavīru *in vitro*. HIV izolāts, kas tika iegūts pacientam, kam tika veikta sakvinavīra terapija, demonstrēja pazeminātu (7 reizes) jutību pret sakvinavīru, bet nepierādīja atbilstošu jutības pazemināšanos pret nelfinavīru. Krustotā rezistence starp nelfinavīru un reversās transkriptāzes inhibitoriem nav ticama, jo tiem ir atšķirīgi mērķenzīmi. Klīniskie izolāti (n=5), kam ir pazemināta jutība pret zidovudīnu, lamivudīnu vai nevirapīnu, saglabā pilnīgu jutību pret nelfinavīru *in vitro*.

In vivo: D30N mutācijas kopējais biežums vērtējamo izolātu (n=157) vīrusa proteāzē pacientiem, kas lietoja nelfinavīru monoterapijā vai nelfinavīru kombinācijā ar zidovudīnu un lamivudīnu vai stavudīnu bija 54,8 %. Citu mutāciju, kas saistītas ar vīrusu rezistenci pret PI, kopējais biežums bija 9,6 % L90M substitūcijai, bet substitūcija 48., 82. un 84. pozīcijā netika novērota.

Klīniskie farmakodinamikas dati: nelfinavīra monoterapija vai kombinācija ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem samazina vīrusa daudzumu plazmā un palielina CD4 šūnu skaitu asinīs HIV-1 seropozitīviem pacientiem. HIV RNS samazināšanās, lietojot nelfinavīra monoterapiju, bija mazāk izteikta un īslaicīgāka. Nelfinavīra monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem ietekme uz slimības aktivitātes bioloģiskiem marķieriem, CD4 šūnu skaitu un vīrusu RNS tika vērtēta vairākos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem.

Lietošanas divas reizes dienā un lietošanas trīs reizes dienā efektivitāte pirmkārt tika novērtēta, ordinējot VIRACEPT 750 mg tabletes pacientiem, kas iepriekš nebija lietojuši PI. Nejausīnātā, atklātā pētījumā, salīdzināja HIV RNS supresiju, panāktu ar nelfinavīru 1250 mg 2 reizes dienā, salīdzinot ar 750 mg 3 reizes dienā ar PI iepriekš neārstētiem pacientiem, kas saņēma arī stavudīnu (30-40 mg 2 reizes dienā) un lamivudīnu (150 mg 2 reizes dienā).

HIV RNS pacientu attiecība, salīdzinot LOQ (jutīgi un ļoti jutīgi testi) 48. terapijas nedēļā				
Testi	Analīzes	VIRACEPT 2 reizes dienā (%)	VIRACEPT 3 reizes dienā (%)	95 % ticamības intervāls
Jutīgi	Apkopotie dati	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	PVP	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	PA (NT)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ļoti jutīgi	Apkopotie dati	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	PVP	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	PA (NT)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

PVP-pēdējā veiktā apskate

PA-paredzēts ārstēt

NT-pacienti, kas nav pabeiguši terapiju/neveiksmīga terapija

Lietojot divas reizes dienā, tika sasniegts statistiski ievērojami augstāks nelfinavira koncentrācijas līmenis asins plazmā, salīdzinot ar lietošanu trīs reizes dienā. Novēroja nelielas, statistiski nenozīmīgas citu farmakokinētikas rādītāju atšķirības. Neviena no shēmām nebija pārāka par otru. Lai gan 542. pētījumā nenovēroja statistiski nozīmīgas abu shēmu efektivitātes atšķirības pārsvarā pretretrovīrusu līdzekļus agrāk nelietojušu pacientu grupā, šo rezultātu nozīme pretretrovīrusu līdzekļus agrāk lietojušiem pacientiem nav zināma.

Pētījumā ar 297 HIV-1 seropozitīviem pacientiem, kas saņēma zidovudīnu un lamivudīnu kopā ar nelfinaviru (2 dažādas devas) vai tikai zidovudīnu un lamivudīnu, vidējais plazmas CD4 šūnu skaits bija 288 šūnas/mm³ un plazmas HIV RNS bija 5,21 log¹⁰ kopijas/ml (160,394 kopijas/ml). Vidējā plazmas HIV RNS līmeņa pazemināšanās, lietojot PCR metodi (<400 kopijām/ml) 24 nedēļās bija 2,33 log¹⁰ pacientiem, kas saņēma kombinētu terapiju ar nelfinaviru 750 mg 3 reizes dienā, salīdzinot ar 1,34 log¹⁰ pacientiem, kas saņēma tikai zidovudīnu un lamivudīnu. Pēc 24 nedēļām to pacientu procentuālais daudzums, kam HIV RNS līmenis plazmā samazinājās zem noteikšanas robežas (<400 kopijas/ml), bija attiecīgi 81 % un 8 % grupās, kas tika ārstētas ar nelfinaviru 750 mg 3 reizes dienā kopā ar zidovudīnu un lamivudīnu vai zidovudīnu un lamivudīnu. Vidējais CD4 šūnu skaits pēc 24 nedēļām grupās, kas tika ārstētas ar nelfinaviru 750 mg 3 reizes dienā kopā ar zidovudīnu un lamivudīnu vai zidovudīnu un lamivudīnu, palielinājās attiecīgi par 150 un 97 šūnām/mm³. Pēc 48 nedēļām aptuveni 75 % pacientu, kas tika ārstēti ar VIRACEPT 750 mg 3 reizes dienā kopā ar zidovudīnu un lamivudīnu, līmenis saglabājās zem noteikšanas robežas (<400 kopijas/ml); pēc 48 nedēļām šai grupā CD4 šūnu skaits bija 198 šūnas/mm³.

Nenovēroja būtiskas atšķirības drošības un panesamības ziņā starp dozēšanas režīmiem divas un trīs reizes dienā, novērojot jebkuras intensitātes blakusparādības, ar vienādu pacientu attiecību abās grupās, neatkarīgi no pētījumā lietotajiem medikamentiem.

Lietojot vienlaikus ar mazu ritonavira (ši metabolisma inhibitora) mazu devu, var palielināties atsevišķu HIV-1 proteāzes inhibitoru, kurus metabolizē galvenokārt CYP3A4, līmenis plazmā. Terapijas paradigmas vairākiem proteāzes inhibitoriem, kas ir pakļauti šādai mijiedarbībai, nosaka vienlaikus mazas devas ritonavira lietošanas (kombinēšanas) nepieciešamību, lai uzlabotu līmeni plazmā un optimizētu pretvīrusu efektivitāti. Nelfinavira, ko metabolizē galvenokārt CYP2C19 un tikai daļēji CYP3A4, līmenis plazmā, lietojot vienlaikus ar ritonaviru, būtiski nepalielinās un tādēļ nav nepieciešama nelfinavira lietošana vienlaikus ar mazu ritonavira devu. Divos pētījumos salīdzināja nelfinavira (monoterapijā) drošību un efektivitāti, lietojot kopā ar proteāzes inhibitoriem kombinācijā ar ritonaviru, katru līdzekli kombinējot ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

M98-863 pētījums ir randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 653 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kurā salīdzina lopinaviru/ritonaviru (400/100 mg divreiz dienā, n = 326) un nelfinaviru (750 mg trīsreiz dienā, n = 327) katru kombinācijā ar lamivudīnu (150 mg divreiz dienā) un stavudīnu (40 mg divreiz dienā). Vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis bija 4,98 log¹⁰ kopijas/ml un 5,01 log¹⁰ kopijas/ml attiecīgi nelfinavira un lopinavira/ritonavira terapijas grupās. Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits abās grupās bija 232 šūnas/mm³. 48. nedēļā 63 % ar nelfinaviru ārstēto pacientu un 75 % ar lopinaviru/ritonaviru ārstēto pacientu HIV-1 RNS līmenis bija < 400 kopijas/ml, bet 52 % ar nelfinaviru ārstēto pacientu un 67 % ar lopinaviru/ritonaviru ārstēto pacientu HIV-1 RNS līmenis bija < 50 kopijas/ml (nepieciešamā ārstēto pacientu grupa, nozudušie = neveiksmīga terapija). Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, 48. nedēļā bija 195 šūnas/mm³ un 207 šūnas/mm³ attiecīgi nelfinavira un lopinavira/ritonavira grupās. 48 terapijas nedēļu laikā statistiski nozīmīgi lielākai pacientu daļai lopinavira/ritonavira grupā HIV-1 RNS bija < 50 kopijas/ml, salīdzinot ar nelfinavira grupu.

APV30002 ir randomizēts, atklāts pētījums ar 649 ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar progresējošu HIV slimību, kurā salīdzināja fosamprenaviru/ritonaviru (1400 mg/200 mg dienā, n = 322) un nelfinaviru (1250 mg divreiz dienā, n = 327) katru kombinācijā ar lamivudīnu (150 mg divreiz dienā) un abakaviru (300 mg divreiz dienā). Vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis bija 4,8 log¹⁰ kopijas/ml abās terapijas grupās. Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits bija 177 un 166

$\times 10^6$ šūnas/l attiecīgi nelfinavira un fosamprenavira/ritonavira grupās. 48. nedēļā ne sliktāku efektivitāti pierādīja 68 % pacientu ar nelfinaviru ārstētā grupā un 69 % ar fosamprenaviru/ritonaviru ārstētā grupā, kam plazmas HIV-1 RNS līmenis bija < 400 kopijas/ml, bet 53 % nelfinavira grupā un 55 % fosamprenavira/ritonavira grupā HIV-1 RNS līmenis bija < 50 kopijas/ml (nepieciešamā ārstēto pacientu grupa, recidīvs/lietošanas pārtraukšana = neveiksmīga terapija). Vidējais CD4⁺ šūnu skaita pieaugums 48 nedēļu laikā bija 207 šūnas/mm³ nelfinavira grupā un 203 šūnas/mm³ fosamprenavira/ritonavira grupā. Viroloģiskā neveiksme izteiktāka bija nelfinavira grupā (17 %) nekā fosamprenavira/ritonavira grupā (7 %). Rezistence pret NRTI ārstēšanas laikā, lietojot fosamprenaviru/ritonaviru, radās nozīmīgi retāk nekā lietojot nelfinaviru (13 % pret 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Nelfinavira farmakokinētiskās īpašības tika novērtētas veseliem brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem. Būtiskas atšķirības starp brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem netika novērotas.

Uzsūkšanās: pēc vienas vai vairāku 500-750 mg (divas vai trīs 250 mg tabletes) perorālu devu lietošanas kopā ar uzturu nelfinavira maksimālā koncentrācija plazmā parasti tika sasniegta 2-4 stundās.

Pēc vairākkārtējas 750 mg lietošanas ik pēc 8 stundām 28 dienas (līdzsvara stāvoklis) maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) caurmērā bija 3-4 $\mu\text{g/ml}$ un koncentrācija plazmā pirms nākamās devas (vidēji) bija 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Pēc vienreizējas devas novēroja nelfinavira koncentrācijas plazmā paaugstināšanos, kas pārsniedza devai proporcionālu palielināšanos, tomēr to nenovēroja pēc vairākkārtējām devām.

Farmakokinētisks pētījums tika veikts HIV pozitīviem pacientiem, salīdzinot daudzkārtīgu devu 1250 mg divas reizes dienā ar 750 mg 3 reizes dienā 28 dienas. Pacienti, kas saņēma VIRACEPT divas reizes dienā ($n=10$), nelfinavira C_{max} sasniedza $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ un attiecīgi rīta un vakara minimālā koncentrācija bija $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ un $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Pacienti, kas saņēma VIRACEPT trīs reizes dienā ($n=11$), nelfinavira C_{max} sasniedza $3,9 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ un attiecīgi rīta un vakara minimālā koncentrācija bija $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ un $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Atšķirību starp rīta un vakara minimālo koncentrāciju, lietojot divas un trīs reizes dienā, novēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kas lietoja devas ar precīzu 8 vai 12 stundu intervālu.

Nelfinavira farmakokinētika, lietojot divreiz un trīsreiz dienā, ir līdzīga. Pacientiem, lietojot 1250 mg divas reizes dienā, nelfinavira AUC_{0-24} bija $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=10$), savukārt, lietojot 750 mg trīs reizes dienā, AUC_{0-24} bija $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=11$). Abu dozēšanas shēmu lietošanas gadījumā vidējā kopējā zāļu iedarbība devu ievadīšanas starplaikā saglabājas vismaz 20 reižu lielāka nekā vidējā IK_{95}^* . Attiecīgo *in vitro* raksturlielumu klīniskā sakarība ar zāļu iedarbību un klīnisko iznākumu nav noskaidrota. Nelielu nekā proporcionālu devai nelfinavira koncentrācijas palielināšanos plazmā novēroja pēc vienas reizes devas lietošanas; taču to nenovēroja pēc vairāku devu lietošanas.* 95 % inhibējošā koncentrācija

VIRACEPT absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Uztura ietekme uz uzsūkšanos kuņģa un zarnu traktā

Zāļu lietošana kopā ar uzturu palielina nelfinavira kopējo iedarbību un mazina nelfinavira farmakokinētisko mainību, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā. Vienā pētījumā veseli brīvprātīgie lietoja vienu VIRACEPT 1250 mg devu (5x 250 mg tabletes) tukšā dūšā vai pēc maltītes (trīs maltītes ar dažādu kaloriju un taukvielu daudzumu). Otrā pētījumā veseli brīvprātīgie lietoja vienu VIRACEPT 1250 mg devu (5 x 250 mg tabletes) tukšā dūšā vai pēc maltītes (divas maltītes ar dažādu taukvielu daudzumu). Abu pētījumu rezultāti apkopoti tālāk.

Nelfinavira AUC, C_{max} un T_{max} palielināšanās pēc paēšanas, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā, pēc 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletes) lietošanas

Kcal daudzums	% tauku daudzums	Dalībnieku skaits	AUC palielinājums, reizes	C _{max} palielinājums, reizes	T _{max} (h) palielinājums
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

Nelfinavira AUC, C_{max} un T_{max} palielināšanās pēc maza tauku daudzuma (20%) patēriņa, salīdzinot ar liela tauku daudzuma patēriņu (50%) un lietošanu tukšā dūšā, pēc 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletes) lietošanas

Kcal daudzums	% tauku daudzums	Dalībnieku skaits	AUC palielinājums, reizes	C _{max} palielinājums, reizes	T _{max} (h) palielinājums
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinavira kopējā iedarbība palielinās, palielinoties kaloriju vai tauku daudzumam maltītē, kas tiek lietots kopā ar VIRACEPT.

Sadale: Nelfinavirs serumā plaši saistās ar olbaltumiem ($\geq 98\%$). Kompartments sadales tilpums gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem ir 2 – 7 l/kg, kas pārsniedza kopējo ķermeņa šķidruma daudzumu, un liek domāt par nelfinavira plašu penetrāciju audos.

Metabolisms: *In vitro* pētījumos novērots, ka daudzas citohroma P-450 izoformas, arī CYP3A, CYP2C19/C9 un CYP2D6 nosaka nelfinavira metabolismu. Plazmā tika atrasti viens nozīmīgs un vairāki mazāk nozīmīgi oksidēti metabolīti. Nozīmīgākā oksidētā metabolīta M8 (*tertbutilhidroksinelfinavira*) *in vitro* pretvīrusu aktivitāte bija līdzīga nemainītām zālēm, un tā veidošanos katalizē polimorfiskais citohroms CYP2C19. Turpmāku M8 sadalīšanos katalizē CYP3A4. Cilvēkiem ar normālu CYP2C19 aktivitāti šā metabolīta līmenis plazmā ir aptuveni 25 % no kopējās nelfinavira koncentrācijas plazmā. Paredzams, ka vājiem CYP2C19 metabolizētājiem vai pacientiem, kas vienlaikus saņem spēcīgus CYP2C19 inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.5), nelfinavira līmenis plazmā būs palielināts, bet *tertbutilhidroksinelfinavira* līmenis būs neliels vai nenosakāms.

Eliminācija: klīrensa vērtējumi pēc vienreizējas (24-33 l/h) un vairākkārtējām perorālām devām (26-61 l/h) parādīja, ka nelfinavirs ir medikaments ar vidēju vai lielu bioloģisko pieejamību aknās. Eliminācijas pusperiods plazmā parasti bija 3,5-5 h. Lielākā daļa (87 %) no perorālas 750 mg ¹⁴C-nelfinavira saturošas devas izdalījās izkārnījumos; radioaktivitāti izkārnījumos veidoja nelfinavirs (22 %) un daudzi oksidēti metabolīti (78 %). Urīnā izdalījās tikai 1-2 % devas, no kā lielākā daļa veidoja nemainīts nelfinavirs.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās:

Bērni: 2-13 gadus veciem bērniem iekšķīgi lietota nelfinavira klīrenss ir aptuveni 2-3 reizes lielāks nekā pieaugušiem, un ar lielākām individuālām atšķirībām. Lietojot VIRACEPT pulveri iekšķīgai lietošanai vai tabletes aptuveni 25-30 mg/kg devā trīs reizes dienā kopā ar uzturu, plazmā sasniegtā līdzsvara koncentrācija līdzinās līdzsvara koncentrācijai plazmā pieaugušiem, kas zāles lietojuši pa 750 mg trīs reizes dienā.

Nelfinavira farmakokinētika pētīta 5 pētījumos, kuros piedalījušies bērni no dzimšanas līdz 13 gadu vecumam. Pacienti lietoja VIRACEPT trīs reizes vai divas reizes dienā ar uzturu vai maltīšu laikā. Dozēšanas shēmas un ar tām saistītās AUC₂₄ vērtības apkopotas tālāk.

Apkopojums par nelfinavira līdzsvara stāvokļa AUC₂₄ pediatrikos pētījumos

Protokola Nr.	Dozēšanas shēma ¹	N ²	Vecums	Ar Viracept lietotais uzturs	AUC ₂₄ (mg.h/l) Aritmētiskais vidējais ± SN
AG1343-524	pa 20 (19-28) mg/kg trīs reizes dienā	14	2-13 gadi	Pulveris ar pienu, piena maisījumu, puķiņu vai ūdeni kā vieglas maltītes sastāvdaļu, vai tablete lietota vieglas maltītes laikā	56,1 ± 29,8
PACTG-725	pa 55 (48- 60) mg/kg divas reizes dienā	6	3-11 gadi	Kopā ar uzturu	101,8 ± 56,1
PENTA 7	pa 40 (34- 43) mg/kg trīs reizes dienā	4	2-9 mēneši	Kopā ar pienu	33,8 ± 8,9
PENTA 7	pa 75 (55- 83) mg/kg divas reizes dienā	12	2-9 mēneši	Kopā ar pienu	37,2 ± 19,2
PACTG-353	pa 40 (14- 56) mg/kg divas reizes dienā	10	6 nedēļas 1 nedēļa	Pulveris ar ūdeni, pienu, piena maisījumu, sojas piena maisījumu, sojas pienu vai piebarošanas līdzekļiem	44,1 ± 27,4 45,8 ± 32,1

¹ Protokolā norādītā deva (pētījumā lietoto devu intervāls)

² N: to pētījuma dalībnieku skaits, par kuriem iegūti analizējami farmakokinētiskie rezultāti

C_{pirms} nākamās devas vērtības tabulā nav norādītas, jo tās nav pieejamas no visiem pētījumiem

Pieejami arī farmakokinētiskie dati par 86 pacientiem (no 2 līdz 12 gadu vecumā), kas pētījumā AG1343-556 VIRACEPT lietoja par 25-35 mg/kg trīs reizes dienā. Pētījumā AG1343-556 iegūtie farmakokinētiskie dati bija mainīgāki nekā dati no citiem pediatrikajiem pētījumiem; AUC₂₄ 95% ticamības intervāls bija no 9 līdz 121 mg.h/l.

Kopumā VIRACEPT lietošana bērniem ir saistīta ar stipri mainīgu līdzekļa kopējo iedarbību. Šīs lielās mainības cēloņi nav zināmi, taču bērniem tā var būt saistīta ar nepastāvīgu uztura patēriņu.

Gados vecāki pacienti:

Nav datu par veciem cilvēkiem.

Aknu darbības traucējumi:

Pacientiem ar HIV infekciju un aknu mazspēju nelfinavira daudzdevu farmakokinētika nav pētīta. Nelfinavira vienas 750 mg devas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientu grupā ar aknu darbības traucējumiem (Child-Turcotte A līdz C klases) novēroja nelfinavira AUC palielināšanos par 49-69 %, salīdzinot ar veselo cilvēku grupu. Pamatojoties uz šo pētījumu datiem, netika veiktas speciālas nelfinavira devas rekomendācijas. Otrā pētījumā nelfinavira (pa 1250 mg divas reizes dienā 2 nedēļas) līdzsvara stāvokļa farmakokinētika tika vērtēta pieaugušiem HIV-seronegatīviem pētījuma dalībniekiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh*; n=6) vai mēreniem (B klase pēc *Child-Pugh*; n=6) aknu darbības traucējumiem. Salīdzinot ar kontroles pacientiem, kuriem bija normāla aknu darbība, pacientiem ar

viegliem traucējumiem nelfinavira AUC un C_{max} nozīmīgi neatšķirās, bet pētījuma dalībniekiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem – bija palielināta par attiecīgi 62% un 22%.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

In vitro pētījumos nelfinavira un tā aktīvā metabolīta M8 liela koncentrācija bloķēja klonētus cilvēka sirds kālija kanālus. Lietojot apmēram 4-5-kārtēju un 70-kārtēju nelfinavira un M8 koncentrāciju, t.i., lielāku par vidējo brīvo terapeitisko līmeni cilvēkiem, klonēti cilvēka sirds kālija kanāli tika bloķēti par 20 %. Pretēji tam, lietojot līdzīgas devas suņiem vai izolētos sirds audos, netika novērota ietekme, kas liecinātu par QT intervāla pagarināšanos EKG. *In vitro* pētījumos iegūto datu klīniskā nozīme nav zināma. Tomēr, balstoties uz datiem par preparātiem, kas pagarina QT intervālu, klonētu cilvēka sirds kālija kanālu bloķēšana par >20 % var būt klīniski nozīmīga. Tādēļ pārdozēšanas gadījumos jāņem vērā QT intervāla pagarināšanās iespēja.

Akūtā un hroniskā toksicitāte: akūtās un hroniskās toksicitātes pētījumi tika veikti pelēm (500 mg/kg/dienā), žurkām (līdz 1000 mg/kg/dienā) un pērtiķiem (līdz 800 mg/kg/dienā). Žurkām novēroja aknu masas palielināšanos un no devas atkarīgu vairogdziedzeru folikulāro šūnu hipertrofiju. Pērtiķiem novēroja ķermeņa masas samazināšanos un vispārējā fiziskā stāvokļa pasliktināšanos kopā ar gastrointestinālas toksicitātes vispārīgām pazīmēm.

Mutagenitāte: *in vitro* un *in vivo* pētījumi ar vielmaiņas aktivāciju un bez tās rāda, ka nelfinaviram nav mutagēniskas vai genotoksiskas iedarbības.

Kancerogenitāte: tika veikti divus gadus ilgi kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām, lietojot nelfinavira mesilātu perorāli. Pelēm, lietojot līdz 1000 mg/kg/dienā, onkogēniska iedarbība netika pierādīta. Žurkām, lietojot 1000 mg/kg/dienā, palielinājās vairogdziedzeru folikulāro šūnu adenomas un vēža risks, salīdzinot ar kontroles grupu. Sistēmiskā ietekme 3-4 reizes pārsniedza ietekmi cilvēkiem, kam tiek lietotas terapeitiskas devas. Lietojot 300 mg/kg/dienā, palielinājās vairogdziedzeru folikulāro šūnu adenomas biežums. Ir pierādīts, ka nelfinavira ilgstoša lietošana žurkām izraisa iedarbību, kas līdzinās enzīmu inducēšanai, kas žurkām (bet ne cilvēkiem) rada noslieci uz vairogdziedzeru audzēju veidošanos. Būtiski pierādījumi liecina, ka nav ticams, ka nelfinavirs būtu kancerogēns cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Katra tablete satur šādas palīgvielas:

Tabletes kodols:
kalcijs, laktāts,
krospovidons,
magnija stearāts,
indigokarmīns (E132) pulvera veidā;

tabletes apvalks:
hipromelozi,
glicerīna triacetātu.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

VIRACEPT apvalkotās tabletes ir ABPE plastmasas pudelēs, kas satur 270 vai 300 tabletes un ir noslēgtas ar ABPE bērniem neatveramu aizbāzni un polietilēna ieliktņi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 22. janvāris
Pārreģistrācijas datums: 2008. gada 23. janvāris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(I), KURŠ(I) ATBILD
PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(I), KURŠ(I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

VIRACEPT 50 mg/g pulveris iekšķīgai lietošanai

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

VIRACEPT 250 mg apvalkotās tabletes:

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem. (Skatīt Piezīmi 1: Zāļu apraksts, 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Riska uzraudzības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzņemas veikt pētījumus un papildus farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk norādīti reģistrācijas apliecības moduļa 1.8.2. apstiprinātajā riska uzraudzības plāna (*Risk Management Plan - RMP*) 2007. gada 30. jūlija versijā, un veikt atbilstošus RMP papildinājumus, saskaņojot tos ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP Cilvēkiem izmantojamo medicīnisko produktu riska kontroles plāna sistēmas vadlīnijām papildināts Riska kontroles plāns jāiesniedz kopā ar nākamo Periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Bez tam papildināts RMP jāiesniedz sekojošos gadījumos

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt pašreizējo drošības specifikāciju, Farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc svarīga (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rādītāja sasniegšanas;
- pēc Eiropas zāļu aģentūras pieprasījuma.

PSUR: reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz gadskārtējos PSUR.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viracept 50 mg/g pulveris iekšķīgai lietošanai
Nelfinavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

Pudele satur 144 g pulvera iekšķīgai lietošanai. Katrs grams pulvera iekšķīgai lietošanai satur nelfinavira mesilātu, kas atbilst 50 mg nelfinavira.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saldinātāju aspartāmu (E951), saharozes palmitātu, kāliju, dabiskus un mākslīgus aromatizatorus un citas sastāvdaļas. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

Pulveris iekšķīgai lietošanai 144 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neizšķīdināt pudelē

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt oriģināliepakojumā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/97/054/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

viracem 50 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES ETIĶETES TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viracept 50 mg/g pulveris iekšķīgai lietošanai
Nelfinavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 g pulvera iekšķīgai lietošanai satur 50 mg nelfinavira (mesilāta formā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī E951, saharozi un kālija palmitātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

144 g

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neizšķīdināt pudelē

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Logotips]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/97/054/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viracept 250 mg apvalkotās tabletes
Nelfinavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

1 apvalkotā tablete satur 292,25 mg nelfinavira mesilātu, kas atbilst 250 mg nelfinavira (būtiskā veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī krāsvielu indigokarmīnu (E132) un citas sastāvdaļas.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

270 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt oriģināliepakojumā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/97/054/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKSTĀ

viracept 250 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES ETIĶETES TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viracept 250 mg apvalkotās tabletes
Nelfinavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena apvalkotā tablete satur 250 mg nelfinavira (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

270 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Logotips]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/01/097/054/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viracept 250 mg apvalkotās tabletes
Nelfinavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

1 apvalkotā tablete satur 292,25 mg nelfinavira mesilātu, kas atbilst 250 mg nelfinavira (būtiskā veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī krāsvielu indigokarmīnu (E132) un citas sastāvdaļas.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

300 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt oriģināliepakojumā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/97/054/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA PAKĒSTĀ

viracept 250 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES ETIĶETES TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viracept 250 mg apvalkotās tabletes
Nelfinavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena apvalkotā tablete satur 250 mg nelfinavira (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

300 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Logotips]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/97/054/005

13. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

VIRACEPT 50 mg/g pulveris iekšķīgai lietošanai Nelfinavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai kļūst traucējoša, lūdz, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viracept un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viracept lietošanas
3. Kā lietot Viracept
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viracept
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRACEPT UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Kas ir Viracept

Viracept satur zāles, ko sauc par nelfinavīru un kas ir 'proteāzes inhibitors'. Tas pieder pie medikamentu grupas, kurus sauc par 'pretretrovīrusu līdzekļiem'.

Kādam nolūkam Viracept lieto

Viracept lieto kopā ar citiem 'pretretrovīrusu' līdzekļiem, lai

- cīnītos pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Tas palīdz mazināt HIV daļiņu skaitu asinīs;
- palielinātu dažu šūnu skaitu asinīs, kas palīdz apkarot infekciju. Tās sauc par CD4 baltajām asins šūnām, un HIV infekcijas gadījumā to skaits ir būtiski samazināts. Tas var palielināt daudzu veidu infekcijas risku.

Ar Viracept nevar izārstēt HIV infekciju. HIV infekcijas ietekmē Jums arī turpmāk var rasties infekcijas vai citas slimības. Ārstēšana ar Viracept nepārtrauc HIV nodošanu citiem cilvēkiem ar asins starpniecību vai dzimumattiecību laikā. Tādēļ Viracept lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot atbilstošu piesardzību, lai izvairītos no vīrusa nodošanas citiem cilvēkiem.

2. PIRMS VIRACEPT LIETOŠANAS

Nelietojiet Viracept šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nelfinavīru vai jebkuru citu sastāvdaļu (norādītas apakšpunktā 6. 'Sīkāka informācija');
- ja Jūs pašlaik lietojat kādas no zālēm, kas norādītas apakšpunkta 2. pirmajā daļā 'Citu zāļu lietošana', 'Nelietojiet Viracept šādos gadījumos'.

Nelietojiet Viracept, ja kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums.

Īpaša piesardzība, lietojot Viracept, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi,
- ja Jums ir paaugstināts cukura līmenis asinīs (cukura diabēts),
- ja Jums ir reta asins kaite, kas parasti sastopama ģimenē un tiek saukta par 'hemofiliju',
- ja Jums ir B vai C hepatīta izraisīta aknu slimība. Ārsts var Jums regulāri veikt asins analīzes.

Ja kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums vai ir radušās neskaidrības, pirms Viracept lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar aknu slimību

Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu līdzekļiem, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks, un viņiem var būt nepieciešams veikt asins analīzes, lai pārbaudītu aknu funkcijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums iepriekš ir bijusi aknu slimība.

Ķermeņa taukaudi

Kombinētā pretretrovīrusu terapija var izraisīt ķermeņa formas pārmaiņas, jo mainās taukaudu sadalījums. Šīs pārmaiņas var ietvert taukaudu zudumu kājās, rokās un sejā, bet palielināt taukaudu daudzumu uz vēdera un ap iekšējiem orgāniem, krūšu palielināšanos un taukaudu uzkrāšanos kakla mugurpusē ('vērša skausts'). Šo pārmaiņu cēloņi un ilgstoša ietekme uz veselību pašlaik nav zināma. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir mainījies ķermeņa tauku sadalījums.

Iepriekšēju infekcijas slimību izpausmes

Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju un oportūnisku infekciju anamnēzē drīz pēc HIV terapijas sākšanas var rasties iepriekšējo infekcijas slimību iekaisuma izpausmes un simptomi. Uzskata, ka šos simptomus izraisa imūnās reakcijas uzlabošanās, ļaujot organismam apkarot infekciju, kas līdz šim pastāvējusi bez acīmredzamiem simptomiem. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāds infekcijas simptoms.

Kaulu slimība (osteonekroze)

Dažiem pacientiem, kas lieto kombinēto pretretrovīrusu terapiju, var rasties kaulu slimība osteonekroze (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaula apasiņošanas zudums). Daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem var būt kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkoholisku dzērienu patēriņš, smags imūnās sistēmas nomākums, liels ķermeņa masas indekss. Osteonekrozes izpausmes ir locītavu sāpīgums, smeldze un sāpes (īpaši gūžas, ceļa un pleca locītavā), kā arī apgrūtināta kustība. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu valsts līdzekļiem. Tas nepieciešams, jo Viracept var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat arī citas zāles var ietekmēt Viracept iedarbību.

Nelietojiet Viracept un pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- zāles, kas iegūtas no melnā rudzu grauda, piemēram, kabergolīnu, ergotamīnu vai lizurīdu (Parkinsona slimības vai migrēnas ārstēšanai);
- asinszāli saturošus augu valsts līdzekļus (depresijas ārstēšanai vai garastāvokļa uzlabošanai),
- rifampicīnu (tuberkulozes jeb TB ārstēšanai);
- terfenadīnu vai astemizolu (alerģijas ārstēšanai);
- pimozīdu (lieto psihisku traucējumu gadījumā);
- amiodaronu vai hinidīnu (sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- fenobarbitālu vai karbamazepīnu (krampju vai epilepsijas ārstēšanai);
- triazolāmu vai iekšķīgi lietojamu midazolāmu (trauksmes mazināšanai vai par miega līdzekli);
- cisaprīdu (dedzināšanas aiz krūšu kaula ārstēšanai vai gremošanas traucējumu gadījumā);

- omeprazolu (kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanai);
- alfuzosīnu (labdabīgas prostatas hiperplāzijas jeb LPH ārstēšanai);
- sildenafilu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai);
- simvastatīnu vai lovastatīnu (lai asinīs pazeminātu holesterīna līmeni).

Ja kāds no augstāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums, nelietojiet Viracept un pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam. Neskaidrību gadījumā pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonaviru, indinaviru, sakvinaviru un delavirdīnu, amprenaviru, efavirenzu vai nevirapīnu;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus. Viracept ietekmē kontraceptīvais līdzeklis var nedarboties, tādēļ Viracept lietošanas laikā Jums jālieto cita pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvi);
- kalcija kanāla blokatorus, piemēram, bepridilu (sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- imūnsupresantus, piemēram, takrolīmu vai ciklosporīnu;
- zāles, kas mazina kuņģa skābes izdalīšanos, piemēram, lansoprazolu;
- flutikazonu (siena drudža ārstēšanai);
- fenitoīnu (krampju vai epilepsijas ārstēšanai);
- metadonu (lieto, ārstējot atkarību no narkotikām);
- sildenafilu (erekcijas panākšanai vai saglabāšanai);
- tadalafilu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai, kā arī erekcijas panākšanai vai saglabāšanai);
- vardenafilu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai, kā arī erekcijas panākšanai vai saglabāšanai);
- ketokonazolu, itrakonazolu vai flukonazolu (sēnīšu infekcijas ārstēšanai);
- rifabutīnu, eritromicīnu vai klaritromicīnu (baktēriālu infekciju ārstēšanai);
- ar injekciju ievadāmu midazolāmu vai diazepamu (trauksmes mazināšanai vai par miega līdzekli);
- fluoksetīnu, paroksetīnu, imipramīnu, amitriptilīnu vai trazodonu (depresijas ārstēšanai);
- atorvastatīnu vai citus statīnus (holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- salmeterolu (astmas vai hroniskas obstruktīvas plaušu slimības jeb HOPS ārstēšanai);
- varfarīnu (lai Jūsu organismā mazinātu asins trombu veidošanās iespēju);
- kolhicīnu (podagras sāpīnīšu vai Vidusjūras drudža ārstēšanai);
- bosentānu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai).

Ja kāds no augstāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums, kā arī neskaidrību gadījumā pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Viracept lietošana kopā ar uzturu

Lietojiet Viracept kopā ar uzturu. Tas palīdzēs no šīm zālēm gūt pēc iespējas lielāku labvēlīgu ietekmi.

Grūtniecība, kontracepcija un zīdīšana

- Pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums iestājusies grūtniecība vai to plānojat.
- Viracept lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, jo šādi HIV var tikt nodots bērnam.
- Viracept ietekmē iekšķīgi lietotais kontraceptīvais līdzeklis var nedarboties, tādēļ Viracept lietošanas laikā Jums jālieto cita pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvi).
- Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Uzskata, ka Viracept neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot instrumentus vai mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no Viracept sastāvdaļām

- Šīs zāles satur saharozi, kas ir viena veida cukurs. Ja ārsts Jums teicis, ka nepanesat vai nespējat sagremot kādus cukurus (Jums ir noteiktu cukuru nepanesība), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Vienā devā ir līdz 5,9 miligramiem saharozes, kas jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu.
 - Šīs zāles satur aspartāmu, kas ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs pacientiem ar fenilketonūriju.
 - Šīs zāles praktiski 'nesatur kāliju', jo vienā devā ir mazāk nekā 1 mmol (39 miligrami) kālija.
- Ja kāds no augstāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums vai neesat par to pārliecināts, pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. KĀ LIETOT VIRACEPT

Vienmēr lietojiet Viracept tieši tā, ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam. Parasti lietotās devas aprakstītas turpmāk. Rūpīgi ievērojiet norādījumus, lai no Viracept iedarbības iegūtu pēc iespējas vairāk.

Viracept pulveris paredzēts cilvēkiem, kas nevar lietot tabletes. Viracept tabletes parasti ieteicamas pieaugušajiem un vecākiem bērniem. Jaunāki bērni, kas spēj lietot tabletes, iekļūgi lietojamo pulveri var aizstāt ar Viracept tabletēm. Ja vēlaties lietot tabletes, sīkāku informāciju iekļūjiēt Viracept 250 mg tablešu lietošanas instrukcijā.

Kā pagatavot Viracept

Zāļu kārbā ir divas mērkarotes:

- balta 1 grama (1 g) mērkarote,
- zila 5 gramu (5 g) mērkarote.

Nomēriēt pulvera līmeni. Jūs varat izmantot citas mērkarotes rokturi liekā pulvera noņemšanai un nepieciešamā pulvera līmeņa iegūšanai (skat. attēlu zemāk).



- Pulveri Jūs varat sajaukt ar nelielu daudzumu ūdens, piena, piena maisījuma, sojas maisījuma, sojas piena, šķidrā barošanas maisījuma vai pudiņa.
- Ja esat izšķīdinājis pulveri, bet to nelietojat uzreiz, varat to uzglabāt ledusskapī līdz 6 stundas ilgā laika periodā.
- Nesajauciet pulveri ar apelsīnu sulu, ābolu sulu vai citiem skābiem šķidrumiem vai uzturproduktiem. Tas maisījumam var piešķirt rūgtu garšu.
- Šķidrumu pulverim nepievienojiet tā oriģinālajā iepakojumā.

Šo zāļu lietošana

- **Lietojiet Viracept maltītes laikā. Tas Jums ļaus no šīm zālēm iegūt lielāko labumu.**
- Katru reizi izlietojiet visu pagatavoto maisījumu. Tas nodrošinās, ka lietojat nepieciešamo šo zāļu daudzumu.
- Lietojiet devas katru dienu pareizajā laikā. Tas ļaus zālēm iedarboties pēc iespējas labāk.
- Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, pirms tam to nepārrunājot ar savu ārstu.

Cik daudz zāļu lietot

Pieaugušie un bērni no 13 gadu vecuma

Viracept pulveri var lietot divas vai trīs reizes dienā maltītes laikā. 1. tabulā tālāk norādītas parastās devas.

1. tabula

Pieaugušajiem un par 13 gadiem vecākiem bērniem lietojamā deva			
Cik bieži zāles jālieto	Mērkarošu skaits		Cik daudz pulvera vienā reizē lietojat (gramos)
	Zilā mērkarote (5 g)	Baltā mērkarote (1 g)	
Divas reizes dienā	5		25 g
Trīs reizes dienā	3		15 g

Bērni no 3 līdz 13 gadu vecumam

Bērniem 3 - 13 gadu vecumā ieteicamā Viracept pulvera deva ir atkarīga no viņu ķermeņa masas. Šīs zāles bērnam jādod lietot divas vai trīs reizes dienā maltītes laikā.

Atšķirīgie lietošanas veidi tālāk raksturoti atsevišķās tabulās.

- **2. tabula:** ja bērns zāles lieto **divas reizes dienā**, katru reizi viņam jādod 50 - 55 mg nelfinavira uz katru kg ķermeņa masas.
- **3. tabula:** ja bērns zāles lieto **trīs reizes dienā**, katru reizi viņam jādod 25 - 35 mg nelfinavira uz katru kg ķermeņa masas.

2. tabula

Devā, kas jālieto divreiz dienā 3 – 13 gadus veciem bērniem			
Jūsu bērna ķermeņa masa	Mērkarošu skaits		Cik daudz zāļu jālieto vienā reizē (gramos)
	Zilā mērkarote (5 g)	Baltā mērkarote (1 g)	
7,5 – 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 – 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 – 12 kg	2	plus 2	12 g
12 – 14 kg	2	plus 4	14 g
14 – 16 kg	3	plus 1	16 g
16 – 18 kg	3	plus 3	18 g
18 – 22 kg	4	plus 1	21 g
virs 22 kg	5	-	25 g

3. tabula

Deva, kas jālieto trīs reizes dienā 3 – 13 gadus veciem bērniem			
Jūsu bērna ķermeņa masa	Mērkarošu skaits		Cik daudz zāļu jālieto vienā reizē (gramos)
	Zilā mērkarote (5 g)	Baltā mērkarote (1 g)	
7,5 – 8,5 kg	1		5 g
8,5 – 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 – 12 kg	1	plus 2	7 g
12 – 14 kg	1	plus 3	8 g
14 – 16 kg	2		10 g
16 – 18 kg	2	plus 1	11 g
18 – 22 kg	2	plus 3	13 g
virs 22 kg	3		15 g

Ja esat lietojis Viracept vairāk nekā noteikts

Ja esat ieņēmis vairāk Viracept, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai nekavējoties dodieties uz tuvāko slimnīcu. Paņemiet sev līdzi zāļu iepakojumu. Ļoti lielas Viracept devas bez citiem simptomiem var izraisīt sirdsdarbības ritma traucējumus.

Ja esat aizmirsis lietot Viracept

Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to uzreiz, kad esat par to atcerējies.

- Taču, ja tas gandrīz sakrīt ar nākamās devas lietošanas laiku, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Viracept

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, pirms tam to nepārtraucot ar savu ārstu. Lietojiet visas devas katru dienu pareizajā laikā. Tas ļaus zālēm darboties pēc iespējas labāk.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Viracept var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šo zāļu lietošanas laikā var rasties šādas blakusparādības.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām blakusparādībām:

- **Alerģiskas reakcijas.** To izpausmes var būt apgrūtināta elpošana, drudzis, nieze, sejas tūska un izsitumi, kas dažreiz var veidot pūslīšus.
- **Pastiprināta asiņošana, ja Jums ir hemofilija.** Ja Jums ir A vai B tipa hemofilija, retos gadījumos asiņošana var pastiprināties.
- **Kaulu slimība (osteonekroze).** Tās pazīmes var būt locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžs, ceļa un pleca locītavā), kā arī apgrūtinātas kustības. Dažiem pacientiem, kas lieto kombinēto pretretrovīrusu terapiju, var rasties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaula apasiņošanas zudums).
- **Infekcija.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju un oportūnisku infekciju anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas sākšanas var rasties iepriekšējo infekcijas slimību iekaisuma izpausmes un simptomi. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās reakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam apkarot infekciju, kas līdz šim pastāvējusi bez acīmredzamiem simptomiem.

Ja Jums rodas kāda no augstāk aprakstītajām parādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Citas iespējamās blakusparādības, kuru gadījumā Jums jākonsultējas ar savu ārstu

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam.

Ļoti bieži (rodas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Caureja.

Bieži (rodas mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Izsitumi.
- Meteorisms.
- Slikta dūša.
- Mazs infekciju apkarojošo balto asins šūnu (neitrofilu) skaits.
- Patoloģiski rezultāti asins izmeklējumos, lai noteiktu, cik labi darbojas aknas vai muskuļi.

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- Vemšana.
- Pankreatīts. Tā pazīmes ir stipras sāpes vēderā, kas staro uz muguru.
- Kombinēta pretretrovīrusu terapija var izraisīt ķermeņa formas pārmaiņas tauku sadalījuma maiņas dēļ. Var būt samazināts tauku daudzums uz kājām, rokām un sejas, palielināts tauku daudzums vēderā un iekšējos orgānos, palielinātas krūtis, tauku pilingi uz kakla mugurējās virsmas (bifeļa kupris). Patlaban nav zināms šo pārmaiņu cēlonis un ietekme uz veselību ilgstošā laika posmā.

Reti (rodas mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):

- Dzeltena āda vai acis. Tās var būt aknu darbības traucējumu, piemēram, hepatīta vai dzeltes, izpausmes.
- Smagi izsitumi (*erythema multiforme*).
- Vēdera apjoma palielināšanās.
- Augsts cukura līmenis asinīs (cukura diabēts) vai cukura diabēta pasliktināšanās.
- Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēmuši antiretrovīrālu ārstēšanu, kas ietver proteāzes inhibitorus un nukleozīdu analogus, reti konstatētas sāpes muskuļos, nogurums vai vājums. Retos gadījumos šīs problēmas var kļūt hroniskas un izraisīt muskuļu degenerāciju (rabdomiolīze).

Citas blakusparādības, par kurām jāņemti ziņojumi:

- Kombinēta pretretrovīrusu terapija var izraisīt arī pienskābes un cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs, hiperlipēmiju (paaugstinātu taukvielu līmeni asinīs) un nejutību (rezistenci) pret insulīnu.
- Samazināts eritrocītu skaits (anēmija).
- Plaušu slimība (pneimija).
- Pacientiem, kas lietojuši šīs zāles vai citu proteāzes inhibitoru, ziņots par cukura diabēta rašanās vai paaugstinātu cukura līmeņa gadījumiem asinīs.

Blakusparādības bērniem

Apmēram 400 bērnu (0 – 13 gadu vecumā) klīniskos pētījumos saņēma VIRACEPT. Blakusparādības, kas novērotas bērniem, ir līdzīgas pieaugušiem novērotām. Biežākā novērotā blakusparādība bērniem ir caureja. Tikai retos gadījumos blakusparādību dēļ jāpārtrauc VIRACEPT lietošanu.

5. KĀ UZGLABĀT VIRACEPT

- Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!
- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Uzglabāt oriģināliepakojumā.
- Pagatavotu šķīdumu ledusskapī var uzglabāt līdz 6 stundām ilgi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Viracept satur

- Viracept aktīvā viela ir nelfinavirs. Katrs grams pulvera iekšķīgai lietošanai satur nelfinavira mesilātu daudzumā, kas atbilst 50 mg nelfinavira.
- Pārējās sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, maltodekstrīns, divvērtīgs kālija fosfāts, krospovidons, hidroksipropilmetilceluloze, aspartāms (E951), saharozes palmitāts un dabiski un mākslīgi aromatizatori.

Viracept ārējais izskats un iepakojums:

Viracept 50 mg/g pulveris iekšķīgai lietošanai ir balts līdz pelēcīgs pulveris. Tas pieejams plastmasas pudelēs, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu plastmasas vāciņu. Katra pudele satur 144 gramus pulvera, un tai ir pievienota 1 grama mērkarote (balta) un 5 gramu mērkarote (zila).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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 2 813 4144

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 77 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 50638201

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>, kur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

VIRACEPT 250 mg apvalkotās tabletes Nelfinavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai kļūst traucējoša, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viracept un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Viracept T lietošanas
3. Kā lietot Viracept
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viracept
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VIRACEPT UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Kas ir Viracept

Viracept satur zāles, ko sauc par nelfinavīru un kas ir 'proteāzes inhibitors'. Tas pieder pie medikamentu grupas, kurus sauc par 'pretretrovīrusu līdzekļiem'.

Kādam nolūkam Viracept lieto

Viracept lieto kopā ar citiem 'pretretrovīrusu' līdzekļiem, lai

- cīnītos pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Tas palīdz mazināt HIV daļiņu skaitu asinīs;
- palielinātu dažu šūnu skaitu asinīs, kas palīdz apkarot infekciju. Tās sauc par CD4 baltajām asins šūnām. HIV infekcijas gadījumā to skaits ir būtiski samazināts. Tas var palielināt daudzu veidu infekcijas risku.

Ar Viracept nevar izārstēt HIV infekciju. HIV infekcijas ietekmē Jums arī turpmāk var rasties infekcijas vai citas slimības. Ārstēšana ar Viracept nepārtrauc HIV nodošanu citiem cilvēkiem ar asins starpniecību vai dzimumattiecību laikā. Tādēļ Viracept lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot atbilstošu piesardzību, lai izvairītos no vīrusa nodošanas citiem cilvēkiem.

2. PIRMS VIRACEPT LIETOŠANAS

Nelietojiet Viracept šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nelfinavīru vai jebkuru citu sastāvdaļu (norādītas apakšpunktā 6. 'Sīkāka informācija');
- ja Jūs pašlaik lietojat kādas no zālēm, kas norādītas apakšpunkta 2. pirmajā daļā 'Citu zāļu lietošana', 'Nelietojiet Viracept šādos gadījumos'.

Nelietojiet Viracept, ja kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums.

Īpaša piesardzība, lietojot Viracept, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi,
- ja Jums ir paaugstināts cukura līmenis asinīs (cukura diabēts),
- ja Jums ir reta asins kaite, kas parasti sastopama ģimenē un tiek saukta par 'hemofiliju',
- ja Jums ir B vai C hepatīta izraisīta aknu slimība. Ārsts var Jums regulāri veikt asins analīzes.

Ja kāds no augstāk minētajiem apgalvojumiem attiecas uz Jums vai ir radušās neskaidrības, pirms Viracept lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Pacienti ar aknu slimību

Pacientiem, kam ir hronisks B vai C hepatīts un kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu līdzekļiem, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks, un viņiem var būt nepieciešams veikt asins analīzes, lai pārbaudītu aknu funkcijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums iepriekš ir bijusi aknu slimība.

Ķermeņa taukaudi

Kombinētā pretretrovīrusu terapija var izraisīt ķermeņa formas pārmaiņas, jo mainās taukaudu sadalījums. Šīs pārmaiņas var ietvert taukaudu zudumu kājās, rokās un sejā, bet palielināt taukaudu daudzumu uz vēdera un ap iekšējiem orgāniem, krūšu palielināšanos un taukaudu uzkrāšanos kakla mugurpusē ('vērša skausts'). Šo pārmaiņu cēloņi un ilgstoša ietekme uz veselību pašlaik nav zināma. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir mainījies ķermeņa tauku sadalījums.

Iepriekšēju infekcijas slimību izpausmes

Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju un oportūnisku infekciju anamnēzē drīz pēc HIV terapijas sākšanas var rasties iepriekšējo infekcijas slimību iekaisuma izpausmes un simptomi. Uzskata, ka šos simptomus izraisa imūnās reakcijas uzlabošanās, ļaujot organismam apkarot infekciju, kas līdz šim pastāvējusi bez acīmredzamiem simptomiem. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāds infekcijas simptoms.

Kaulu slimība (osteonekroze)

Dažiem pacientiem, kas lieto kombinēto pretretrovīrusu terapiju, var rasties kaulu slimība osteonekroze (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaula apasiņošanas zudums). Daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem var būt kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkoholisku dzērienu patēriņš, smāgs imūnās sistēmas nomākums, liels ķermeņa masas indekss. Osteonekrozes izpausmes ir locītavu sāpums, smeldze un sāpes (īpaši gūžas, ceļa un pleca locītavā), kā arī apgrūtināta kustība. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu valsts līdzekļiem. Tas nepieciešams, jo Viracept var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat arī citas zāles var ietekmēt Viracept iedarbību.

Nelietojiet Viracept un pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- zāles, kas iegūtas no melnā rudzu grauda, piemēram, kabergolīnu, ergotamīnu vai lizurīdu (Parkinsona slimības vai migrēnas ārstēšanai);
- asinszāli saturošus augu valsts līdzekļus (depresijas ārstēšanai vai garastāvokļa uzlabošanai),
- rifampicīnu (tuberkulozes jeb TB ārstēšanai);
- terfenadīnu vai astemizolu (alerģijas ārstēšanai);
- pimozīdu (lieto psihisku traucējumu gadījumā);
- amiodaronu vai hinidīnu (sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- fenobarbitālu vai karbamazepīnu (krampju vai epilepsijas ārstēšanai);
- triazolāmu vai iekšķīgi lietojamu midazolāmu (trauksmes mazināšanai vai par miega līdzekli);
- cisaprīdu (dedzināšanas aiz krūšu kaula ārstēšanai vai gremošanas traucējumu gadījumā);
- omeprazolu (kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanai);

- alfuzosīnu (labdabīgas prostatas hiperplāzijas jeb LPH ārstēšanai);
- sildenafilu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai);
- simvastatīnu vai lovastatīnu (lai asinīs pazeminātu holesterīna līmeni).

Ja kāds no augstāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums, nelietojiet Viracept un pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam. Neskaitdribu gadījumā pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonaviru, indinaviru, sakvinaviru un delavirdīnu, amprenaviru, efavirenzu vai nevirapīnu;
- perorālos kontraceptīvos līdzekļus. Viracept ietekmē iekšķīgi lietotais kontraceptīvais līdzeklis var nedarboties, tādēļ Viracept lietošanas laikā Jums jālieto cita pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvi);
- kalcija kanāla blokatorus, piemēram, bepridilu (sirds traucējumu ārstēšanai);
- imūnsupresantus, piemēram, takrolīmu vai ciklosporīnu;
- zāles, kas mazina kuņģa skābes izdalīšanos, piemēram, lansoprazolu;
- flutikazonu (siena drudža ārstēšanai);
- fenitoīnu (krampju vai epilepsijas ārstēšanai);
- metadonu (lieto, ārstējot atkarību no narkotikām);
- sildenafilu (erekcijas panākšanai vai saglabāšanai);
- tadalafilu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai, kā arī erekcijas panākšanai vai saglabāšanai);
- vardenafilu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai, kā arī erekcijas panākšanai vai saglabāšanai);
- ketokonazolu, itrakonazolu vai flukonazolu (sēnīšu infekcijas ārstēšanai);
- rifabutīnu, eritromicīnu vai klaritromicīnu (bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- ar injekciju ievadāmu midazolāmu vai diazepamu (trauksmes mazināšanai vai par miega līdzekli);
- fluoksetīnu, paroksetīnu, imipramīnu, amitriptilīnu vai trazodonu (depresijas ārstēšanai);
- atorvastatīnu vai citus statīnus (holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- salmeterolu (astmas vai hroniskas obstruktīvas plaušu slimības jeb HOPS ārstēšanai);
- varfarīnu (lai Jūsu organismā mazinātu asins trombu veidošanās iespēju);
- kolhicīnu (podagras saasinājumu vai Vidusjūras drudža ārstēšanai);
- bosentānu (pulmonālas arteriālas hipertensijas jeb PAH ārstēšanai).

Ja kāds no augstāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums, kā arī neskaitdribu gadījumā pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Viracept lietošana kopā ar uzturu

Lietojiet Viracept kopā ar uzturu. Tas palīdzēs no šīm zālēm gūt pēc iespējas lielāku labvēlīgu ietekmi.

Grūtniecība, kontracepcija un zīdīšana

Pirms Viracept lietošanas konsultējieties ar ārstu,

- ja Jums iestājusies grūtniecība vai to plānojat..
- Viracept lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, jo šādi HIV var tikt nodots bērnam.
- Viracept ietekmē iekšķīgi lietotais kontraceptīvais līdzeklis var nedarboties, tādēļ Viracept lietošanas laikā Jums jālieto cita pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvi).
- Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Uzskata, ka Viracept neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot instrumentus vai mehānismus.

3. KĀ LIETOT VIRACEPT

Vienmēr lietojiet Viracept tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam. Parasti lietotās devas aprakstītas turpmāk. Rūpīgi ievērojiet norādījumus, lai no Viracept iedarbības iegūtu pēc iespējas vairāk.

Viracept tabletes jālieto iekšķīgi. Tās jānorij nesasmalcinātā veidā, lietojot maltītes laikā.

Pieaugušajiem var bērniem, kas nespēj lietot tabletes, Viracept tabletes var izšķīdināt ūdenī, rīkojoties šādi:

- jāieliek tabletes ūdenī (1/2 glāze) un ar karoti jāizmaisa;
- kad tabletes ir izšķīdušas, duļķaini zilganais šķidrums rūpīgi jā sajauc un nekavējoties jāizdzer;
- glāze jāizskalo ar ūdeni (1/2 glāze), kas pēc tam jāizdzer, nodrošinot visas devas saņemšanu.

Kombinācijā ar Viracept nav ieteicams izmantot skābas uzturvielas vai sulas (piemēram, apelsīnu sulu, ābolu sulu vai ābolu biezeni), jo šādam maisījumam var būt rūgta garša.

Pastāv iespēja tās aizstāt ar Viracept 50 mg/g pulveri iekšķīgai lietošanai. Ja vēlaties lietot pulveri, sīkāku informāciju meklējiet Viracept 50 mg/g pulvera iekšķīgai lietošanai lietošanas instrukcijā.

Šo zāļu lietošana

- **Lietojiet Viracept maltītes laikā. Tas Jums ļaus no šīm zālēm iegūt lielāko labumu.**
- Lietojiet devas katru dienu pareizajā laikā. Tas ļaus zālēm iedarboties pēc iespējas labāk.
- Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, pirms tam to nepārrunājat ar savu ārstu.

Cik daudz zāļu lietot

Pieaugušie un par 13 gadiem vecākiem bērni

Viracept tabletes var lietot divas vai trīs reizes dienā maltītes laikā. 1. tabulā tālāk norādītas parastās devas.

1. tabula

Deva, kas jālieto pieaugušajiem un bērniem pēc 13 gadu vecuma		
Cik bieži zāles jālieto	Tablešu skaits	Cik daudz zāļu lietojat vienā reizē (miligramos)
Divas reizes dienā	5	1250 mg
Trīs reizes dienā	3	750 mg

Bērni no 3 līdz 13 gadu vecumam

Bērniem 3-13 gadu vecumā ieteicamā Viracept tablešu deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Rūpīgi kontrolējiet sava bērna ķermeņa masas palielināšanos, lai nodrošinātu atbilstošas kopējās dienas devas lietošanu.

- Ja Jūsu bērna ķermeņa masa ir lielāka par 18 kg, varat dot tabletes lietot divas vai trīs reizes dienā.
- Ja Jūsu bērna ķermeņa masa ir mazāka par 18 kg, dodiet tabletes lietot trīs reizes dienā.

Atšķirīgie lietošanas veidi tālāk raksturoti atsevišķās tabulās.

- **2. tabula:** ja bērns zāles lieto **divas reizes dienā** (bērniem ar ķermeņa masu lielāku par 18 kg), katru reizi viņam jādod 50 - 55 mg nefinavira uz katru kg ķermeņa masas.

- **3. tabula:** ja bērns zāles lieto **trīs reizes dienā**, katru reizi viņam jādod 25 - 35 mg nelfinavira uz katru kg ķermeņa masas, **izņemot bērnus, kuru ķermeņa masa ir no 10,5 līdz 12 kg, no 12 līdz 14 kg un no 18 līdz 22 kg**. Šiem bērniem ir jādod lietot atšķirīgs tablešu skaits katrā maltītē. Tabulā ir arī atspoguļots ieteiktais kopējais Viracept tablešu skaits, kas bērniem jādod lietot katru dienu, ņemot vērā to ķermeņa masu.

2. tabula

Deva, kas jālieto divreiz dienā 3–13 gadus veciem bērniem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 18 kg*	
Jūsu bērna ķermeņa masa	Tablešu skaits
18 līdz 22 kg	4
vairāk nekā 22 kg	5

3. tabula

Deva, kas bērniem 3-13 gadu veciem un kuru ķermeņa masa ir lielāka par 7,5 kg, jālieto trīs reizes dienā				
Pacienta ķermeņa masa kg	Ieteicamais tablešu skaits katras maltītes laikā			Kopējais tablešu skaits dienā
	Tablešu skaits brokastīs	Tablešu skaits pusdienās	Tablešu skaits vakariņās	
7,5 līdz 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 līdz 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 līdz 12 kg*	2	1	1	4
12 līdz 14 kg*	2	1	2	5
14 līdz 16 kg	2	2	2	6
16 līdz 18 kg	2	2	2	6
18 līdz 22 kg*	3	2	2	7
vairāk nekā 22 kg	3	3	3	9

* Bērniem ar šādu ķermeņa masu dienā jālieto nevienmērīgs tablešu skaits. Jūsu ārstam ir jāveic pārbaudes, lai kontrolētu HIV daļiņu un CD4 balto asins ķermenīšu skaitu Jūsu bērna asinīs, nodrošinot maksimālo zāļu iedarbību.

Ir ļoti svarīgi ar katru devu lietot pareizo tablešu skaitu. Jums ir jākontrolē savs bērns, nodrošinot, ka katrā maltītē ar devu tiek lietots atbilstošajai ķermeņa masas grupai ieteiktais tablešu skaits.

Ja esat lietojis Viracept vairāk nekā noteikts

Ja atklājat, ka esat ieņēmis vairāk Viracept nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai dodieties uz nāko slimnīcu. Paņemiet sev līdzīgu iepakojumu. Ļoti lielas Viracept devas bez citiem simptomiem var izraisīt sirdsdarbības ritma traucējumus.

Ja esat aizmirsis lietot Viracept

Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to uzreiz, kad esat par to atcerējies.

- Taču, ja tas gandrīz sakrīt ar nākamās devas lietošanas laiku, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Viracept

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, pirms tam to nepārrunājot ar savu ārstu. Lietojiet visas devas katru dienu pareizajā laikā. Tas ļaus zālēm darboties pēc iespējas labāk.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Viracept var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šo zāļu lietošanas laikā var rasties šādas blakusparādības.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām blakusparādībām:

- **Alerģiskas reakcijas.** To izpausmes var būt apgrūtināta elpošana, drudzis, nieze, sejas tūska un izsitumi, kas dažreiz var veidot pūslīšus.
- **Pastiprināta asiņošana, ja Jums ir hemofilija.** Ja Jums ir A vai B tipa hemofilija, retos gadījumos asiņošana var pastiprināties.
- **Kaulu slimība (osteonekroze).** Tās pazīmes var būt locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžas, ceļa un pleca locītavā), kā arī apgrūtinātas kustības. Dažiem pacientiem, kas lieto kombinēto pretretrovīrusu terapiju, var rasties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaula apasiņošanas zudums).
- **Infekcija.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju un oportūnisku infekciju anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas sākšanas var rasties iepriekšējo infekcijas slimību atkārtota izpausmes un simptomi. Uzska, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās reakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam apkarot infekciju, kas līdz šim pastāvējis bez acīmredzamiem simptomiem.

Ja Jums rodas kāda no augstāk aprakstītajām parādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Citas iespējamās blakusparādības, kuru gadījumā Jums jākonsultējas ar savu ārstu

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāties ārstam.

Ļoti bieži (rodas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Caureja.

Bieži (rodas mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Izsitumi.
- Meteorisms.
- Slikta dūša.
- Mazs infekciju apkarozošo balto asins šūnu (neitrofilu) skaits.
- Patoloģiski rezultāti asins izmeklējumos, lai noteiktu, cik labi darbojas aknas vai muskuļi.

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- Vemšana.
- Pankreatīts. Tās pazīmes ir stipras sāpes vēderā, kas staro uz muguru.
- Kombinēta pretretrovīrusu terapija var izraisīt ķermeņa formas pārmaiņas tauku sadalījuma maiņas dēļ. Var būt samazināts tauku daudzums uz kājām, rokām un sejas, palielināts tauku daudzums vēderā un iekšējos orgānos, palielinātas krūtis, tauku pauguri uz kakla mugurējās virsmas (bifeļa kupris). Patlaban nav zināms šo pārmaiņu cēlonis un ietekme uz veselību ilgstošā laika posmā.

Reti (rodas mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):

- Dzeltena āda vai acis. Tās var būt aknu darbības traucējumu, piemēram, hepatīta vai dzeltes, izpausmes.
- Smagi izsitumi (*erythema multiforme*).
- Vēdera apjoma palielināšanās.
- Augsts cukura līmenis asinīs (cukura diabēts) vai cukura diabēta pasliktināšanās.
- Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēmuši antiretrovirālu ārstēšanu, kas ietver proteāzes inhibitorus un nukleozīdu analogus reti konstatētas sāpes muskuļos, nogurums vai vājums. Retos gadījumos šīs problēmas var kļūt izteiktas un izraisīt muskuļu deģenerāciju (rabdomiolīze).

Citas blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi:

- Kombinētā pretretrovīrusu terapija var izraisīt arī pienskābes un cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs, hiperlipēmiju (paaugstinātu taukvielu līmeni asinīs) un nejutību (rezistenci) pret insulīnu.
- Samazināts eritrocītu skaits (anēmija).
- Plaušu slimība (pneimoniya).
- Pacientiem, kas lietojuši šīs zāles vai citu proteāzes inhibitoru, ziņots par cukura diabēta rašanās vai paaugstināta cukura līmeņa gadījumiem asinīs.

Blakusparādības bērniem

Apmēram 400 bērnu (0 – 13 gadu vecumā) klīniskos pētījumos saņēma Viracept. Blakusparādības, kas novērotas bērniem, ir līdzīgas pieaugušiem novērotām. Biežākā novērotā blakusparādība bērniem ir caureja. Tikai retos gadījumos blakusparādību dēļ jāpārtrauc Viracept lietošanu.

5. KĀ UZGLABĀT VIRACEPT

- Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!
- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Uzglabāt oriģināliepakojumā.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**Ko Viracept satur:**

- Viracept aktīvā viela ir nelfinavirs. Katra tablete satur 250 mg nelfinavira.
- Citas sastāvdaļas ir kalcija silikāts, krospovidons, magnija stearāts, indigokarmīns (E132) pulvera veidā, hipromeloze un glicerīna triacetāts.

Viracept ārējais izskats un iepakojums:

Viracept apvalkotās tabletes pieejamas plastmasas pudelēs ar bērniem neatveramu plastmasas vāciņu. Viena pudele satur 270 vai 300 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 79 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 77380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.

Τηλ: ++357 - 22 25 72 00

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 -6 7 039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>, kur ir arī saites uz citām mājas lapām par retām slimībām un to ārstēšanu.

Zāles vairs nav reģistrētas