

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIRACEPT 50 mg/g poeder voor oraal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De fles bevat 144 g poeder voor oraal gebruik. Iedere gram poeder voor oraal gebruik bevat nelfinavirmesilaat, overeenkomend met 50 mg nelfinavir

Hulpstoffen:

- Bevat sucrosepalmitaat: 10,0 mg per gram oraal poeder. 10.0 mg sucrosepalmitaat. 10.0 mg sucrose, een ester, komt theoretisch overeen met maximaal 5,9 mg sucrose, indien volledig gehydrolyseerd.
- Bevat aspartaam (E951): 20,0 mg aspartaam per gram poeder voor oraal gebruik.
- Bevat kalium: 50,0 mg dibasisch kaliumfosfaat overeenkomend met 22,5 mg kalium per gram oraal poeder.

Zie rubriek 4.4

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik.

Wit tot gebroken wit amorfe poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VIRACEPT is geïndiceerd in combinatie met antiretrovirale therapie voor de behandeling van met humane immunodeficiëntie virus (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder.

Bij patiënten die eerder proteaseremmers hebben gebruikt, dient de keuze voor nelfinavir gebaseerd te zijn op de individuele virale resistentietesten en op de behandelingsgeschiedenis van de patiënt.

Zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie met VIRACEPT dient geïnitieerd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van HIV infectie.

VIRACEPT wordt oraal toegediend en moet altijd met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Patiënten ouder dan 13 jaar: voor volwassenen en oudere kinderen worden VIRACEPT 250 mg tabletten aanbevolen (zie Samenvatting van de productkenmerken van VIRACEPT 250 mg tabletten). Voor patiënten, die niet in staat zijn tabletten te gebruiken, is de aanbevolen dosering van VIRACEPT 50 mg/g poeder voor oraal gebruik **1250 mg tweemaal daags** of **750 mg driemaal daags**. Alle patiënten ouder dan 13 jaar moeten ofwel tweemaal daags 5 afgestreken maatschepjes met het blauwe 5 grams maatschepje **ofwel** driemaal daags 3 afgestreken maatschepjes met het blauwe 5 grams maatschepje nemen. De werkzaamheid van het tweemaal daagse schema in vergelijking met het driemaal daagse schema is voornamelijk geëvalueerd bij patiënten die naïef waren voor proteaseremmers (zie rubriek 5.1).

Patiënten van 3 tot en met 13 jaar: de aanbevolen aanvangsdosering voor kinderen is tweemaal daags **50-55 mg/kg** of bij een **driemaal daagse dosering 25 - 35 mg/kg lichaamsgewicht** per dosis. Aan kinderen die in staat zijn tabletten in te nemen, kunnen VIRACEPT tabletten in plaats van poeder voor oraal gebruik toegediend worden (zie Samenvatting van de productkenmerken van VIRACEPT tabletten).

De aanbevolen dosering VIRACEPT poeder voor oraal gebruik, **tweemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot en met 13 jaar met gebruik van zowel het witte 1 grams als het blauwe 5 grams maatschepje** is weergegeven in de onderstaande tabel. De voorschrijver moet de patiënt adviseren om het handvat van het tweede maatschepje te gebruiken om extra poeder af te vegen en op deze manier een afgestreken maatschepje te krijgen.

Dosis tweemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot 13 jaar			
Lichaams- gewicht van de patiënt in kg	Blauw maat- schepje 5 gram	Wit maat- schepje 1 gram	Totaal aantal gram poeder per dosis
7,5 to 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 to 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 to 12 kg	2	plus 2	12 g
12 to 14 kg	2	plus 4	14 g
14 to 16 kg	3	plus 1	16 g
16 to 18 kg	3	plus 3	18 g
18 to 22 kg	4	plus 1	21 g
meer dan 22 kg	5	-	25 g

De aanbevolen dosering VIRACEPT poeder voor oraal gebruik, **driemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot en met 13 jaar met gebruik van zowel het witte 1 grams als het blauwe 5 grams maatschepje** is weergegeven in de onderstaande tabel. De voorschrijver moet de patiënt adviseren om het handvat van het tweede maatschepje te gebruiken om extra poeder af te vegen en op deze manier een afgestreken maatschepje te krijgen.

Dosis driemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot 13 jaar			
Lichaams- gewicht van de patiënt in kg	Blauw maat- schepje 5 gram	Wit maat- schepje 1 gram	Totaal aantal gram poeder per dosis
7,5 to 8,5 kg	1	-	5 g
8,5 to 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 to 12 kg	1	plus 2	7 g
12 to 14 kg	1	plus 3	8 g
14 to 16 kg	2	-	10 g
16 to 18 kg	2	plus 1	11 g
18 to 22 kg	2	plus 3	13 g
meer dan 22 kg	3	-	15 g

Het poeder voor oraal gebruik mag met een kleine hoeveelheid water, melk, flesvoeding, sojamelk-flesvoeding, sojamelk, voedingssupplementen of pudding gemengd worden. Na menging, dient het hele mengsel ingenomen te worden om de volledige dosis te krijgen. Als het mengsel niet direct ingenomen wordt, dient het gekoeld bewaard te worden, maar niet langer dan 6 uur. Zuurrijk voedsel

of sap (bv., sinaasappelsap, appelsap of appelmoes) wordt afgeraden in combinatie met VIRACEPT omdat de combinatie een bittere smaak kan geven. VIRACEPT poeder voor oraal gebruik dient niet in de oorspronkelijke verpakking te worden gereconstitueerd met water.

Verminderde nier- en leverfunctie: er zijn geen specifieke gegevens voor HIV-positieve patiënten met een verminderde nierfunctie beschikbaar, waardoor er geen specifieke doseringsaanbeveling kan worden gedaan (zie rubriek 4.4). Nelfinavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. Er is onvoldoende informatie over patiënten met een verminderde leverfunctie, waardoor er geen specifieke doseringsaanbeveling kan worden gedaan (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van VIRACEPT aan patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdig toedienen met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte en die substraten van CYP3A4 zijn (bijv. terfenadine, astemizol, cisapride, amiodaron, kinidine, pimozide, triazolam, oraal ingenomen midazolam (voor waarschuwingen betreffende parenteraal toegediende midazolam, zie rubriek 4.5), ergotaminederivaten, lovastatine en simvastatine, alfuzosine en sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (voor gebruik van sildenafil en andere PDE-5-remmers bij patiënten met erectiele disfunctie, zie rubriek 4.5).

Krachtige inductoren van CYP3A (bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbita en carbamazepine) kunnen de nelfinavir plasmaconcentraties verminderen.

Gelijktijdige toediening met rifampicine is gecontraïndiceerd vanwege een vermindering in de blootstelling aan nelfinavir.

Artsen dienen geen krachtige inductoren van CYP3A4 te gebruiken in combinatie met VIRACEPT en dienen het gebruik van alternatieven te overwegen als een patiënt VIRACEPT gebruikt (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) mogen tijdens behandeling met nelfinavir niet worden gebruikt gezien de kans op verminderde plasmaconcentraties en een verminderd klinisch effect van nelfinavir (zie rubriek 4.5).

VIRACEPT dient niet gelijktijdig te worden toegediend met omeprazol vanwege een vermindering in de blootstelling aan nelfinavir en de actieve metaboliet M8 (Tert-butylhydroxynelfinavir). Dit kan leiden tot een verlies van virologische respons en mogelijk tot resistentie tegen VIRACEPT (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat VIRACEPT de HIV-infectie niet geneest, dat ze nog steeds infecties of andere aandoeningen kunnen krijgen die samenhangen met de HIV-ziekte en dat niet is aangetoond dat VIRACEPT het risico van overdracht van de HIV-ziekte door seksueel contact of bloedcontaminatie vermindert.

Immuunreacteringsyndroom: Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Leverziekte: De veiligheid en werkzaamheid van nelfinavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Het gebruik van nelfinavir bij patiënten met een milde leverstoornis is niet onderzocht. In afwezigheid van dergelijke studies dient voorzichtigheid betracht te worden, omdat een verhoging in de nelfinavirwaarden en/of een stijging in leverenzymen op kan treden.

Aan patiënten met een verminderde leverfunctie mag geen colchicine worden gegeven samen met VIRACEPT.

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Verminderde nierfunctie: Doordat nelfinavir sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat het significant wordt verwijderd door middel van hemodialyse. Daarom zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen of dosisaanpassingen nodig bij deze patiënten.

Aan patiënten met een verminderde nierfunctie mag geen colchicine worden gegeven samen met VIRACEPT.

Diabetes mellitus en hyperglykemie: Bij patiënten, die proteaseremmers kregen, is melding gemaakt van het beginnend optreden van diabetes mellitus, hyperglykemie of van exacerbatie van bestaande diabetes mellitus. Bij sommige patiënten was de hyperglykemie ernstig en ging in sommige gevallen gepaard met ketoacidose. Veel patiënten hadden bijkomende medische aandoeningen, die eveneens de hyperglykemie zouden kunnen verklaren en waarvoor soms een therapie was vereist met middelen die in verband zijn gebracht met het ontstaan van diabetes mellitus of hyperglykemie.

Patiënten met hemofilie: Er zijn meldingen van toegenomen bloeding, waaronder spontane hematomen van de huid en hemarthrosen, bij hemofilie-A en -B patiënten die behandeld worden met proteaseremmers. Bij sommige patiënten werd aanvullend factor VIII gegeven. Bij meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of opnieuw begonnen als de behandeling was gestopt. Een causaal verband is waarschijnlijk, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

Lipodystrofie: Antiretrovirale combinatietherapie is in verband gebracht met de herverdeling van lichaamsvet (verkregen lipodystrofie) bij HIV-patiënten. Op dit moment zijn de langetermijngevolgen hiervan onbekend. De kennis van het mechanisme is onvolledig. Het wordt mogelijk geacht dat er een verband bestaat tussen viscerale lipomatosis en proteaseremmers en lipo-atrofie en nucleoside analoge reverse transcriptase remmers (NRTIs). Een hoger risico op lipodystrofie gaat gepaard met individuele factoren, zoals hogere leeftijd en met geneesmiddel gerelateerde factoren, zoals langere duur van antiretrovirale behandeling en geassocieerde metabole verstoringen. Klinisch lichamelijke onderzoek dient te bestaan uit de beoordeling op lichamelijke tekenen van de herverdeling van vet. Het meten van nuchtere serumlipiden en bloedglucose dient overwogen te worden. Lipidenafwijkingen dienen behandeld te worden zoals in de dagelijkse praktijk gangbaar is (zie rubriek 4.8).

PDE-5-remmers: er dient speciale voorzichtigheid te worden betracht bij het voorschrijven van sildenafil, tadalafil of vardenafil voor de behandeling van erectiele dysfunctie bij patiënten die VIRACEPT krijgen. Bij gelijktijdige toediening van VIRACEPT en deze geneesmiddelen wordt verwacht dat de concentraties van deze stoffen zullen toenemen. Dit kan leiden tot geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, syncope, visuele veranderingen en aanhoudende erectie (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van sildenafil voorgeschreven voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en VIRACEPT is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA reductase-remmers (statines): HMG-CoA reductaseremmers kunnen een wisselwerking hebben met proteaseremmers en de kans op myopathie verhogen, waaronder rhabdomyolyse. Gelijktijdig gebruik van protease-remmers met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd. Andere HMG-CoA reductase-remmers kunnen ook een wisselwerking hebben met protease-remmers en dienen met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden.

Hulpstoffen: VIRACEPT 50 mg/g poeder voor oraal gebruik bevat aspartaam als zoetstof. Dit aspartaam kan fenylalanine ontstaan en daarom is het mogelijk niet geschikt voor patiënten met fenylketonurie.

VIRACEPT poeder voor oraal gebruik bevat kalium.

VIRACEPT poeder voor oraal gebruik bevat ook sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van fructose intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Zie rubriek 2 en 6.1 voor verdere informatie over hulpstoffen

Gelijktijdige toediening van salmeterol en VIRACEPT wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpiteren en sinustachycardie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nelfinavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via cytochroom P450 iso-enzymen CYP3A4 en CYP2C19 (zie rubriek 5.2). Nelfinavir is tevens een remmer van CYP3A4. Op basis van *in vitro* gegevens, is het niet waarschijnlijk dat nelfinavir andere cytochroom P450 isovormen zal remmen bij therapeutische concentraties.

Combinatie met andere geneesmiddelen: Voorzichtigheid is geboden wanneer VIRACEPT gelijktijdig wordt toegediend met middelen die CYP3A4 induceren of remmen en/of substraten zijn van CYP3A4; voor dit soort combinaties kan dosisaanpassing nodig zijn (zie ook rubriek 4.3 en 4.8).

Substraten van CYP3A4: Gelijktijdige toediening is gecontraïndiceerd met de volgende middelen die substraten zijn voor CYP3A4 en die een smalle therapeutische breedte hebben: terfenadine, astemizol, cisapride, amiodaron, kinidine, ergotderivaten, pimozide, oraal midazolam, triazolam, alfuzosine en sildenafil als dit gebruikt wordt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

Van gelijktijdige toediening van een proteaseremmer met sildenafil wordt verwacht dat het de sildenafilconcentratie aanzienlijk verhoogt. Dat kan resulteren in een stijging van de met sildenafil geassocieerde bijwerkingen, inclusief hypotensie, veranderingen in het zicht en priapisme.

Voor andere CYP3A4 substraten kan het nodig zijn om de dosis te verminderen of een alternatieve behandeling te overwegen (Tabel 1).

Gelijktijdige toediening van nelfinavir met fluticasonpropionaat kan leiden tot verhoogde fluticasonpropionaat plasmaconcentraties. Overweeg alternatieven, zoals beclomethason, die niet door CYP3A4 gemetaboliseerd worden.

Gelijktijdige toediening van trazodon en nelfinavir kan leiden tot verhoogde trazodon plasmaconcentraties; een lagere dosis trazodon dient overwogen te worden.

Gelijktijdige toediening van nelfinavir met simvastatine of lovastatine kan leiden tot significante verhogingen van simvastatine en lovastatine-plasmaconcentraties en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Overweeg alternatieven die geen substraat zijn voor CYP3A4, zoals pravastatine of fluvastatine. Andere HMG-CoA reductase-remmers kunnen ook een wisselwerking hebben met protease-remmers en dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Gelijktijdige toediening van salmeterol en VIRACEPT wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpities en sinustachycardie.

Gelijktijdige toediening van warfarine en VIRACEPT kan de concentratie van warfarine beïnvloeden. Het wordt aanbevolen om de international normalized ratio (INR) zorgvuldig te controleren tijdens de behandeling met VIRACEPT, met name bij de start van de therapie.

Metabolische enzyminductoren: Krachtige inductoren van CYP3A (bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital en carbamazepine) kunnen de nelfinavir plasmaconcentraties verminderen en gelijktijdige toediening is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van andere middelen die CYP3A4 induceren. Het is te verwachten dat midazolam plasmaconcentraties significant hoger zullen zijn bij orale toediening en derhalve dient midazolam niet gelijktijdig toegediend te worden met nelfinavir. Gelijktijdige toediening van parenteraal midazolam met nelfinavir dient plaats te vinden op een intensive care afdeling om nauwkeurige klinische monitoring te garanderen. Aanpassing van de midazolam dosering dient overwogen te worden indien meer dan één dosis toegediend wordt (Tabel 1).

Metabolische enzymremmers: Van gelijktijdige toediening van nelfinavir met remmers van CYP2C19 (bijv. fluconazol, fluoxetine, paroxetine, lansoprazol, imipramine, amitriptyline en diazepam) kan worden verwacht dat het de conversie remt van nelfinavir naar het belangrijkste actieve metaboliet M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir) met een gelijktijdige verhoging van de plasmaspiegels van nelfinavir (zie rubriek 5.2). Beperkte klinische gegevens van patiënten die één of meerdere van deze geneesmiddelen samen met nelfinavir krijgen, wezen uit dat een klinische significant effect op veiligheid en werkzaamheid niet wordt verwacht. Toch kan een dergelijk effect niet worden uitgesloten.

Interacties van nelfinavir met bepaalde middelen die het effect van nelfinavir op de farmacokinetiek van het gelijktijdig toegediende middel en het effect van andere middelen op de farmacokinetiek van nelfinavir laten zien zijn weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1: Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
NRTIs		
		Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen tussen nelfinavir en nucleoside-analoga. Momenteel zijn er geen aanwijzingen voor een te kort schietende werkzaamheid van zidovudine in het CZS, die in verband zouden kunnen worden gebracht met de bescheiden verlaging van de plasmaspiegels van zidovudine, wanneer het samen met nelfinavir wordt toegediend. Aangezien het aanbeveling verdient om didanosine toe te dienen op een lege maag, moet VIRACEPT (met voedsel een uur ná of meer dan 2 uur vóór didanosine worden toegediend.
Protease Remmers		
Ritonavir 500 mg enkele dosis (nelfinavir 750 mg driemaal daags 6 dagen)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir Cmax ↔ Nelfinavir concentraties niet gemeten	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van de producten
Ritonavir 500 mg tweemaal daags, 3 doses (nelfinavir 750 mg enkele dosis) Ritonavir 100 mg of 200 mg tweemaal daags (nelfinavir 1250 mg tweemaal daags 's ochtends toegediend) Ritonavir 100 mg of 200 mg tweemaal daags (nelfinavir 1250 mg tweemaal daags 's avonds toegediend)	Ritonavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 152 % Ritonavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 20 % M8 metaboliet AUC ↑ 74 % Ritonavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metaboliet AUC ↑ 86 %	Geen dosisaanpassing nodig voor een van de de producten Er was geen significant verschil tussen de lage doses van ritonavir (100 of 200 mg tweemaal daags) voor wat betreft de effecten op de AUCs van nelfinavir en M8. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.
Indinavir 800 mg enkele dosis (nelfinavir 750 mg driemaal daags X 7 dagen) Indinavir 800 mg elke 8 uur X 7 dagen (nelfinavir 750 mg enkele dosis)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir Cmax ↔ Nelfinavir concentraties niet gemeten Indinavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 83 %	De veiligheid van de combinatie indinavir + nelfinavir is niet vastgesteld
Saquinavir 1200 mg enkele dosis (nelfinavir 750 mg driemaal daags X 4 dagen) Saquinavir 1200 mg driemaal daags (nelfinavir 750 mg enkele dosis)	Saquinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavir concentraties niet gemeten Saquinavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg driemaal daags (nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir Cmin ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van de producten

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Non-nucleoside Analogue Reverse Transcriptaseremmers (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van de producten
Delavirdine 400 mg driemaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Delavirdine AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Veiligheid van deze combinatie is niet vastgesteld; deze combinatie wordt niet aanbevolen
Nevirapine		Dosisaanpassingen zijn niet nodig wanneer nevirapine wordt toegediend met nelfinavir.
Anti Infectieuze Middelen		
Rifabutin 300 mg eenmaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Dosisvermindering van rifabutin tot 150 mg eenmaal daags is noodzakelijk wanneer nelfinavir 750 mg driemaal daags of 1250 mg tweemaal daags en rifabutin gelijktijdig worden toegediend.
Rifabutin 150 mg eenmaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Dosisvermindering van rifabutin tot 150 mg eenmaal daags is noodzakelijk wanneer nelfinavir 750 mg driemaal daags of 1250 mg tweemaal daags en rifabutin gelijktijdig worden toegediend.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags x 7 dagen (Nelfinavir 750 mg iedere 8 uur x 5-6 dagen)	Rifampicine concentraties zijn niet gemeten Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Gelijktijdig gebruik van rifampicine met nelfinavir is gecontra-indiceerd met nelfinavir
Ketoconazole	Ketoconazole concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Gelijktijdige toediening van nelfinavir en een sterke CYP3A remmer, ketoconazole, resulteerde in een toename van 35 % in nelfinavir plasma AUC. De wijzigingen in nelfinavir concentraties worden niet als klinisch significant beschouwd en dosisaanpassing is niet nodig wanneer ketoconazol en nelfinavir gelijktijdig worden toegediend.
Orale Anticonceptiva		
17 α-Ethinylestradiol 35 µg eenmaal daags x 15 dagen (Nelfinavir 750 mg iedere 8 uur x 7 dagen)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 47 % Nelfinavir concentraties niet gemeten	Anti-conceptiva met ethinylestradiol dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met nelfinavir. Alternatieve contraceptiemaatregelen dienen in overweging te worden genomen.
Norethindron 0.4 mg eenmaal daags x 15 dagen (Nelfinavir 750 mg iedere 8 uur x 7 days)	Norethindron AUC ↓ 18 % Nelfinavir concentraties niet gemeten	Anti-conceptiva met norethindron dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met nelfinavir. Alternatieve contraceptiemaatregelen dienen in overweging te worden genomen.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
HMG-CoA reductase remmers (Statines)		
		Doordat verhoogde concentraties van HMG-CoA reductase remmers myopathie kan veroorzaken, inclusief rhabdomyolyse, wordt de combinatie van deze geneesmiddelen met nelfinavir niet aanbevolen.
Simvastatine of lovastatine (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags)	Simvastatine AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ concentraties zijn niet gemeten	Combinatie van simvastatine of lovastatine en nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie contra-indicatie).
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags)	Atorvastatine AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC concentraties zijn niet gemeten	Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A4 voor metabolisme. Wanneer het wordt gebruikt met nelfinavir, dient de laagst mogelijke dosis van atorvastatine te worden toegediend.
Pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine		Het metabolisme van pravastatine, fluvastatine en rosuvastatine is niet afhankelijk van CYP3A4, en interacties worden niet verwacht met nelfinavir. Als de behandeling met HMG-CoA reductase remmers is geïndiceerd in combinatie met nelfinavir, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen. Rosuvastatine kan ook gelijktijdig met nelfinavir worden toegediend maar patiënten dienen te worden gemonitord.
Antiepileptica		
Fenytoïne 300 mg eenmaal daags x 7 dagen (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags x 14 dagen)	Fenytoïne AUC ↓ 29 % vrije Fenytoïne ↓ 28 %	Dosisaanpassingen voor nelfinavir worden niet aanbevolen. Nelfinavir kan leiden tot een verlaagde AUC van fenytoïne; daarom dienen fenytoïne concentraties te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik met nelfinavir.
Protonpompremmers		
Omeprazol 20 mg tweemaal daags x 4 dagen toegediend 30 minuten voor nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags x 4 dagen)	Omeprazol concentraties zijn niet gemeten Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir Cmax ↓ 37 % Nelfinavir Cmin ↓ 39 % M8 metaboliet AUC ↓ 92 % M8 metaboliet Cmax ↓ 89 % M8 metaboliet Cmin ↓ 75 %	Omeprazol dient niet gelijktijdig te worden toegediend met nelfinavir. De absorptie van nelfinavir kan verminderd zijn in situaties waar de pH in de maag verhoogd is, ongeacht de oorzaak. Gelijktijdige toediening van nelfinavir met omeprazol kan leiden tot een vermindering van virologische respons en daarom wordt gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer nelfinavir gelijktijdig wordt toegediend met andere protonpompremmers

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Kalmerende middelen/ anxiolytica		
Midazolam	Er is geen geneesmiddelinteractiestudie uitgevoerd voor de gelijktijdige toediening van nelfinavir met benzodiazepinen.	Midazolam wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van midazolam met nelfinavir kan een grote toename in de concentratie van deze benzodiazepine veroorzaken. Gebaseerd op gegevens voor andere CYP3A4 remmers, wordt van de plasmaconcentraties van midazolam verwacht dat deze significant hoger zijn wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Nelfinavir dient daarom niet gelijktijdig te worden toegediend met oraal toegediend midazolam. Wanneer nelfinavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dat te worden gedaan in een intensive care unit (ICU) of gelijksoortige omgeving die nauwkeurige klinische monitoring garandeert en geschikte medische behandeling in geval van ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie garandeert. Dosisaanpassingen voor midazolam dienen in overweging te worden genomen, met name als er meer dan een enkele dosis van midazolam is toegediend
H1 Receptor Antagonisten, 5-HT Agonisten		
Terfenadine, astemizol, cisapride	Nelfinavir verhoogt terfenadine plasmaconcentraties. Gelijksoortige interacties zijn waarschijnlijk met astemizole en cisapride.	Nelfinavir dient niet gelijktijdig te worden toegediend met terfenadine, astemizole of cisapride vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende cardiale aritmie.
Endothelinereceptorantagonisten		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en nelfinavir kan het plasmagehalte van bosentan verhogen.	Bij gelijktijdig gebruik met nelfinavir dient de verdraagbaarheid van bosentan voor de patiënt te worden gecontroleerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Pijnstillers		
Methadon 80 mg ± 21 mg eenmaal daags > 1 maand (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags x 8 dagen)	Methadon AUC ↓47 %	Geen van de personen ervaarde onttrekkingsverschijnselen in deze studie; vanwege de farmacokinetische wijzigingen, kan toch worden verwacht dat bij sommige patiënten die deze combinatie krijgen onttrekkingsverschijnselen optreden en verhoging van de methadondosis kan nodig zijn. Methadon AUC kan afnemen als het gelijktijdig wordt toegediend met nelfinavir; daarom kan een verhoging van de methadondosis nodig zijn tijdens gelijktijdig gebruik met nelfinavir.
Geïnhaleerde/nasaal toegediende steroïde		
Fluticason	↑Fluticason	Gelijktijdig gebruik van fluticasonpropionaat en VIRACEPT kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties fluticasonpropionaat. Gebruik met voorzichtigheid. Overweeg alternatieven voor fluticasonpropionaat die niet gemetaboliseerd worden door CYP3A4, zoals beclometason, vooral bij chronisch gebruik.
Antidepressiva		
Trazodon	↑Trazodon	Gelijktijdig gebruik van trazodon en VIRACEPT kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties trazodon. De combinatie dient met voorzichtigheid gebruikt te worden en een lagere dosering trazodon dient overwogen te worden.
PDE-5-remmers voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH)		
Tadalafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van tadalafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van tadalafil verhogen.	Gelijktijdige toediening van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en VIRACEPT wordt niet aanbevolen.
Sildenafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van sildenafil verhogen.	De gelijktijdige toediening van sildenafil en VIRACEPT is gecontra-indiceerd (zie Contra-indicaties).
PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiele dysfunctie (ED)		
Tadalafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van tadalafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van tadalafil verhogen.	Gebruiken met verhoogde controle op bijwerkingen geassocieerd met toegenomen blootstelling aan tadalafil.
Sildenafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van sildenafil verhogen.	Sildenafil startdosis niet hoger dan 25 mg in 48 uur. Gebruiken met verhoogde controle op bijwerkingen geassocieerd met toegenomen blootstelling aan sildenafil.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Vardenafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van vardenafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van vardenafil verhogen.	Gebruiken met verhoogde controle op bijwerkingen geassocieerd met toegenomen blootstelling aan vardenafil.
Middelen tegen jicht		
Colchicine	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van colchicine en nelfinavir kan het plasmagehalte van colchicine verhogen.	Een verlaging van de dosis colchicine of een onderbreking van de behandeling met colchicine wordt aanbevolen bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie als behandeling met nelfinavir noodzakelijk is. Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie mogen geen colchicine krijgen bij nelfinavir (zie rubriek 4.4).
Kruidenpreparaten		
<i>Sint-janskruid</i>	Plasmaniveaus van nelfinavir kunnen verminderd zijn door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Dit wordt veroorzaakt door de inductie van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren en/of transporteiwitten door sint-janskruid.	Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten, dienen niet gelijktijdig met nelfinavir te worden gebruikt. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, stop dan met het gebruik van sint-janskruid, controleer de virale niveaus en, indien mogelijk, de nelfinavirspiegels. De nelfinavirspiegels kunnen stijgen, wanneer de sint-janskruid wordt gestopt en de nelfinavir dosis dient mogelijk aangepast te worden. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot minstens twee weken na het beëindigen van de behandeling aanhouden.

↑ Geeft toename weer, ↓ geeft afname weer, ↔ geeft minimale verandering weer (< 10 %)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen aan behandeling gerelateerde bijwerkingen waargenomen tijdens de toxiciteitsonderzoeken betreffende de voortplanting bij ratten met doseringen die een systemische blootstelling opleverden die vergelijkbaar is met die van de klinische dosis. Klinische ervaring met zwangere vrouwen is beperkt. VIRACEPT mag slechts tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het verwachte voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Het wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV-infectie hun baby's onder geen voorwaarde borstvoeding geven, om zo het overbrengen van HIV te voorkomen. Onderzoek met zogende ratten wijst uit dat nelfinavir uitgescheiden wordt in moedermelk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nelfinavir-uitscheiding in de moedermelk bij de mens. Moeders moeten worden geïnstrueerd met de borstvoeding te stoppen als zij VIRACEPT krijgen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

VIRACEPT heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van de VIRACEPT 250 mg tablet werd in gecontroleerde klinische onderzoeken met meer dan 1300 patiënten onderzocht. De meerderheid van de patiënten in deze onderzoeken kregen ofwel een dosis van 750 mg driemaal daags alleen of in combinatie met nucleoside-analoga, ofwel een dosis van 1250 mg tweemaal daags in combinatie met nucleoside analoga. De meest gemelde bijwerkingen met minimaal een mogelijke relatie met nelfinavir, waren: diarree, misselijkheid en uitslag. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken met nelfinavir

De in klinisch onderzoek gevonden bijwerkingen zijn samengevat in Tabel 2. De lijst omvat ook gemarkeerde laboratoriumafwijkingen die met nelfinavir zijn waargenomen (bij 48 weken).

Tabel 2: Aantal bijwerkingen en gemarkeerde laboratoriumafwijkingen uit fase II en fase III studies. (Zeer vaak ($\geq 10\%$); vaak ($\geq 1\%$ en $< 10\%$))

Lichaamssysteem	Bijwerkingen
Frequentie van reactie	Alle maten van ernst
Mate van ernst 3&4	
<i>Gastrointestinale aandoeningen</i>	
Zeer vaak	Diarree
Vaak	Misselijkheid, flatulentie,
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	Huiduitslag
<i>Onderzoeken</i>	
Vaak	Verhoogde alanine aminotransferase, verhoogde aspartaat aminotransferase, neutropenie, verhoging in bloed creatinine fosfokinase, afname in aantal neutrofielen

Kinderen en neonaten

Een totaal van ongeveer 400 patiënten kreeg nelfinavir toegediend in studies voor pediatrische behandeling (studies 524, 556, PA-706 377/725, en PENTA-7) gedurende meer dan 96 weken. Het bijwerkingsprofiel dat werd gezien tijdens pediatrische klinische studies was gelijk aan die voor volwassenen. Diarree was de meest gemelde bijwerking bij kinderen. Neutropenie/leukopenie was de meest waargenomen laboratoriumafwijking. Tijdens deze onderzoeken is bij minder dan 13% van de patiënten de behandeling gestaakt als gevolg van bijwerkingen.

Post-marketing ervaring met nelfinavir

Ernstige en niet-ernstige bijwerkingen uit post-marketing spontane meldingen (als nelfinavir was genomen als enige proteaseremmer of in combinatie met een andere antiretrovirale therapie), niet eerder gemeld in rubriek 4.8, waarvoor een causaal verband met nelfinavir niet uitgesloten kan worden. Zijn hieronder samengevat. Doordat deze informatie afkomstig is uit het systeem voor spontane meldingen, is de frequentie van de bijwerkingen niet bevestigd.

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): overgevoelighedsreacties, waaronder bronchospasmen, koorts, pruritus, gezichtsoedeem en uitslag maculopapulaire of bulleuze dermatitis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden – zeer zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Antiretrovirale combinatietherapie is in verband gebracht met herverdeling van lichaamsvet (verkregen Lipodystrofie) bij HIV-patiënten, waaronder verlies van subcutaan perifeer en gezichtsvet, toename in het intra-abdominale en viscerale vet, borsthypertrofie en accumulatie van dorsocervicaal vet (Lypohypertrofie, buffalo hump).

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nieuwe gevallen van diabetes mellitus of exacerbatie van bestaande diabetes mellitus.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Soms ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): braken, pancreatitis/verhoogd amylase.

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): opgezet buik

Lever- en galaandoeningen:

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, verhoging in leverenzymen en geelzucht wanneer nelfinavir gelijktijdig met andere antiretrovirale middelen wordt gebruikt.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): verhoogde CPK, myalgie, myositis en rhabdomyolyse zijn gemeld met proteaseremmers, vooral in combinatie met nucleoside-analoga.

Bloedvataandoeningen:

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): verhoging van het aantal spontane bloedingen bij hemofiliëpatiënten.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden ($\leq 0,01\%$), inclusief incidentele meldingen: Erythema multiforme

Pediatrische populatie:

Additionele bijwerkingen die na marketing zijn gemeld, zijn hieronder weergegeven. Omdat deze data afkomstig zijn uit het systeem voor spontane meldingen, is de frequentie van bijwerkingen onbekend; hypertriglyceridemie, anemie, verhoging in bloedlactose en pneumonie.

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Antiretrovirale combinatietherapie is in verband gebracht met metabole afwijkingen zoals verhoging in bloedtriglyceriden, verhoging in bloedcholesterol, insulineresistentie en hyperglykemie, hyperlactacidemie (zie rubriek 4.4).

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De ervaring met acute overdosering bij de mens met VIRACEPT is beperkt. Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met nelfinavir. Indien aangewezen, moet door middel van braken of maagspoelen het nog niet geabsorbeerde nelfinavir worden geëlimineerd. Toediening van geactiveerd kool kan ook worden gebruikt om te helpen bij het verwijderen van het nog niet geabsorbeerde nelfinavir. Aangezien nelfinavir zeer sterk aan proteïnen gebonden is, zal dialyse het waarschijnlijk niet in aanzienlijke mate uit het bloed verwijderen.

Overdosering van nelfinavir kan theoretisch in verband gebracht worden met verlenging van het QT-interval van het ECG (zie rubriek 5.3). Daarom is controle, bij patiënten die overgedoseerd zijn, gerechtvaardigd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05A E04.

Werkingsmechanisme: HIV-protease is een enzym dat noodzakelijk is bij de proteolytische splitsing van de virale voorloperpolyproteïnen, tot de afzonderlijke eiwitten die gevonden worden bij het infectieuze HIV. De splitsing van deze virale polyproteïnen is van essentieel belang voor de ontwikkeling van het infectieuze virus. Nelfinavir bindt reversibel aan de actieve zijde van het HIV-protease en voorkomt de splitsing van de polyproteïnen, wat resulteert in de vorming van onrijpe niet-infectieuze virale partikels.

Antivirale activiteit in vitro: de antivirale activiteit van nelfinavir *in vitro* is zowel bij acute als bij chronische HIV-infecties aangetoond in lymfoblastoïde cellijnen, perifere bloedlymfocyten en monocysten/macrofagen. Nelfinavir is werkzaam bevonden tegen een breed spectrum van laboratoriumstammen en klinische isolaten van de HIV-1 en de HIV-2-stam ROD. De EC₅₀ (95 % effectieve concentratie) van nelfinavir was tussen 7 en 111 nM (gemiddelde waarde 58 nM). Het is aangetoond dat nelfinavir additief tot synergistisch werkt tegen HIV wanneer het gebruikt wordt in combinatie met de reverse transcriptaseremmers zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) en stavudine (d4T) zonder verhoogde cytotoxiciteit.

Resistentie: Virale ongevoeligheid van nelfinavir kan ontstaan door mutaties op aminozuurposities 30, 88 en 90 van het virale protease.

In vitro: HIV-isolaten met verminderde gevoeligheid voor nelfinavir zijn *in vitro* geselecteerd. HIV isolaten uit geselecteerde patiënten die behandeld werden met nelfinavir alleen of in combinatie met reverse transcriptaseremmers werden over een periode van 2 tot 82 weken in klinische onderzoeken gecontroleerd op fenotypische (n=19) en genotypische (n=195, waarvan 157 te beoordelen) veranderingen. Bij > 10 % van de patiënten met te beoordelen isolaten werden één of meer virale protease mutaties op aminozuurposities 30,35,36,46,71,77 en 88 waargenomen. Van 19 patiënten voor wie op klinische isolaten zowel de fenotypische als genotypische analyse uitgevoerd werd, vertoonden 9 patiëntenisolaten *in vitro* verminderde gevoeligheid (5- tot 93-voudige) voor nelfinavir. Isolaten van alle 9 patiënten hadden één of meer mutaties in het virale proteasegen. Aminozuurpositie 30 bleek de meest voorkomende mutatieplaats te zijn.

Kruisresistentie in vitro: HIV isolaten verkregen van 5 patiënten tijdens behandeling met nelfinavir vertoonden een 5- tot 93-voudige vermindering in nelfinavir gevoeligheid *in vitro* wanneer dit vergeleken werd met bijbehorende baseline isolaten maar vertoonde geen overeenkomstige vermindering in gevoeligheid voor indinavir, ritonavir, saquinavir of amprenavir *in vitro*. Volgend op ritonavirbehandeling, daarentegen, vertoonden 6 van de 7 klinische isolaten met verminderde ritonavir gevoeligheid (8- tot 113- voudig) *in vitro* ook een verminderde *in vitro* gevoeligheid voor nelfinavir (5- tot 40-voudig) in vergelijking met baseline. Een HIV-isolaat verkregen van een patiënt die saquinavir therapie kreeg, vertoonde verminderde gevoeligheid voor saquinavir (7-voudig) maar vertoonde geen overeenkomstige vermindering in gevoeligheid voor nelfinavir. Kruisresistentie tussen nelfinavir en reverse transcriptaseremmers is onwaarschijnlijk omdat verschillende enzymtargets betrokken zijn. Klinische isolaten (n=5) met verminderde gevoeligheid voor zidovudine, lamivudine of nevirapine blijven *in vitro* volledig gevoelig voor nelfinavir.

In vivo: De totale incidentie van de D30N mutatie in het virale protease van te beoordelen isolaten (n=157) afkomstig van patiënten die nelfinavir monotherapie of nelfinavir in combinatie met zidovudine en lamivudine of stavudine kregen, was 54,8 %. De totale incidentie van andere mutaties geassocieerd met primaire proteaseremmer resistentie was 9,6 % voor de L90M substitutie, terwijl substituties op 48, 82 en 84 niet werden waargenomen.

Klinische farmacodynamische gegevens: het is gedocumenteerd dat behandeling met nelfinavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen de “viral load” vermindert en het aantal CD4-cellen verhoogt bij HIV-1 seropositieve patiënten. Een daling van HIV-RNA was minder uitgesproken en van kortere duur bij nelfinavir monotherapie. De effecten van nelfinavir (alleen of gecombineerd met andere antiretrovirale middelen) op biologische “markers” van de ziekteactiviteit, het aantal CD4-cellen en het virale RNA, werden geëvalueerd in verscheidene onderzoeken met HIV-1 geïnfecteerde patiënten.

De werkzaamheid van de tweemaal daagse therapie versus de driemaal daagse therapie met VIRACEPT 250 mg tabletten is voornamelijk in patiënten die naïef waren voor proteaseremmers onderzocht. In een gerandomiseerde open-label studie bij patiënten die naïef waren voor proteaseremmers en die ook stavudine (30-40 mg tweemaal daags) en lamivudine (150 mg tweemaal daags) kregen, werd de HIV RNA suppressie bereikt met nelfinavir 1250 mg tweemaal daags vergeleken met de HIV RNA suppressie bereikt met nelfinavir 750 mg driemaal daags.

Gedeelte van de patiënten die een HIV RNA beneden de grens van kwantificatie (gevoelige en ultragevoelige assays) hadden in week 48				
Assay	Analyse	VIRACEPT tweemaal daags (%)	VIRACEPT driemaal daags (%)	95 % BHI
Gevoelig	Waargenomen data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultragevoelig	Waargenomen data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Het tweemaal daagse schema leverde statistisch significante hogere piekplasma'spiegels in vergelijking met het driemaal daagse schema. In andere farmacokinetische parameters werden kleine niet-statistisch significante verschillen waargenomen maar er was geen trend die een voorkeur voor één van beide schema's aangaf. Hoewel bij een voornamelijk antiretrovirale naïeve patiëntenpopulatie in studie 542 geen statistisch significante verschillen in de werkzaamheid tussen de beide schema's werden waargenomen, is de significantie van deze bevindingen voor patiënten die eerder antiretrovirale middelen hebben gebruikt, onbekend.

In een onderzoek met 297 HIV-1 seropositieve patiënten, die zidovudine en lamivudine plus nelfinavir (in 2 verschillende doses) of alleen zidovudine en lamivudine kregen, was het gemiddelde aantal CD4-cellen bij aanvang van de studie 288 cellen/mm³ en het gemiddelde plasma HIV-RNA was bij aanvang van de studie $5,21 \log^{10}$ kopieën/ml (160.394 kopieën/ml). Na 24 weken was de gemiddelde daling in het plasma HIV-RNA, bij gebruik van de PCR-test (< 400 kopieën/ml) $2,33 \log^{10}$ bij de patiënten, die de combinatietherapie met nelfinavir 750 mg driemaal daags kregen, vergeleken met $1,34 \log^{10}$ bij patiënten, die alleen zidovudine en lamivudine kregen. Na 24 weken waren de percentages van de patiënten, bij wie de plasma HIV-RNA spiegels waren gedaald tot onder de detectiegrens van de test (< 400 kopieën/ml), respectievelijk 81 % en 8 % voor de groepen, behandeld met nelfinavir 750 mg driemaal daags plus zidovudine en lamivudine of alleen zidovudine en lamivudine. De gemiddelde aantallen CD4-cellen waren na 24 weken respectievelijk met 150 en 95 cellen/mm³ toegenomen bij de groepen, behandeld met nelfinavir 750 mg driemaal daags plus zidovudine en lamivudine of alleen zidovudine en lamivudine. Na 48 weken bleven ongeveer 75 % van de patiënten, behandeld met nelfinavir 750 mg driemaal daags plus zidovudine en lamivudine, onder de detectiegrens van de test (< 400 kopieën/ml); bij deze groep was de gemiddelde toename van het aantal CD4-cellen na 48 weken 198 cellen/mm³.

Er werden geen belangrijke verschillen in veiligheid of verdraagbaarheid waargenomen tussen de tweemaal daagse en driemaal daagse doseringsgroepen. Hetzelfde gedeelte van de patiënten in iedere arm ondervond bijwerkingen van om het even welke intensiteit en ongeacht de relatie tot de studiemedicatie.

De plasmaspiegels van bepaalde HIV-1 proteaseremmers die voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, kunnen verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van een lage dosis ritonavir, welke dit metabolisme inhibeert. Voor verschillende proteaseremmers, waarop deze interactie van toepassing is, vereisen de behandelingschema's gelijktijdige inname van een lage dosis ritonavir ('boosting') om de plasmaspiegels te verhogen en het antivirale effect te optimaliseren. Plasmaspiegels van nelfinavir, dat voornamelijk door CYP2C19 en slechts gedeeltelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, worden niet sterk verhoogd door gelijktijdig gebruik van ritonavir. Daarom behoeft nelfinavir geen gelijktijdige toediening met een lage dosis ritonavir. Twee studies vergeleken de veiligheid en werkzaamheid van nelfinavir (ongeboost) met ritonavir gebooste proteaseremmers, elk in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Studie M98-863 is een gerandomiseerde, dubbel blinde studie met 653 antiretroviraal-naïve patiënten met als doel het vergelijken van lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags, n=326) met nelfinavir (750 mg driemaal daags, n=327), elk in combinatie met lamivudine (150 mg tweemaal daags) en stavudine (40 mg tweemaal daags). De mediane baselinewaarde van het HIV-1 RNA bedroeg $4,98 \log^{10}$ kopieën/ml en $5,01 \log^{10}$ kopieën/ml in respectievelijk de met nelfinavir en lopinavir/ritonavir behandelde groepen. De mediane baselinewaarde van de hoeveelheid CD4-cellen bedroeg 232 cellen/mm³ in beide groepen. In week 48 had 63 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 75 % van de met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten een HIV-1 RNA < 400 kopieën/ml, terwijl 52 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 67 % van de met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml hadden (intent-to-treat, missen = falen). In week 48 bedroeg de gemiddelde toename van de hoeveelheid CD4-cellen vanaf baseline 195 cellen/mm³ en 207 cellen/mm³ bij respectievelijk de nelfinavir en lopinavir/ritonavir groepen. Na 48 weken behandelen had een statistisch significant groter deel van de patiënten in de lopinavir/ritonavir arm een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml vergeleken met de nelfinavir arm.

Studie APV3002 is een gerandomiseerde, open-label studie met 649 antiretrovirale behandeling-naïve patiënten met een vergevorderd ziektebeeld, met als doel het vergelijken van fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg eenmaal daags, n=322) met nelfinavir (1250 mg tweemaal daags, n=327), elk in combinatie met lamivudine (150 mg tweemaal daags) en abacavir (300 mg tweemaal daags). De mediane baselinewaarde van het HIV-1 RNA bedroeg $4,8 \log^{10}$ kopieën/ml in beide behandelgroepen. De mediane baselinewaarden van CD4-cellen bedroeg 177×10^6 en 166×10^6 cellen/l voor respectievelijk de nelfinavir en fosamprenavir/ritonavir groepen. In week 48 werd non-inferioriteit aangetoond bij 68 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 69 % van de met fosamprenavir/ritonavir behandelde patiënten, die een plasma HIV-1 RNA < 400 kopieën/ml hadden, terwijl 53 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 55 % van de fosamprenavir/ritonavir behandelde patiënten een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml had (intent-to-treat, terugval/onderbreking = falen). De mediane toename vanaf de baselinewaarde in het aantal CD4-cellen na 48 weken bedroeg 207 cellen/mm³ en 203 cellen/mm³ in respectievelijk de nelfinavir en fosamprenavir/ritonavir groepen. Het virologisch falen was groter in de nelfinavir groep (17 %) dan in de fosamprenavir/ritonavir groep (7 %). NRTI-resistentie voortkomend uit de behandeling trad significant minder frequent op met fosamprenavir/ritonavir dan met nelfinavir (13 % versus 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische gegevens van nelfinavir zijn bij gezonde vrijwilligers en patiënten met HIV-infectie onderzocht. Er zijn geen wezenlijke verschillen tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met HIV-infectie waargenomen.

Absorptie: na enkelvoudige of meervoudige orale doseringen van 500 tot 750 mg (twee tot drie tabletten van 250 mg) met voedsel werden de piekplasmaconcentraties van nelfinavir over het algemeen in 2 tot 4 uur bereikt.

Na meervoudige doseringen van 750 mg elke 8 uur gedurende 28 dagen (steady-state) waren piekplasmaconcentraties (C_{max}) gemiddeld 3-4 µg/ml en de plasmaconcentraties voorafgaand aan de volgende dosis (dalspiegel) 1-3 µg/ml. Er werd in verhouding tot de dosering een grotere toename van

nelfinavirplasmaconcentraties waargenomen na enkelvoudige doseringen; dit werd echter niet waargenomen na meervoudige doseringen.

In een farmacokinetische studie bij HIV-positieve patiënten werden meervoudige doses van 1250 mg tweemaal daags vergeleken met meervoudige doses van 750 mg driemaal daags gedurende 28 dagen. Patiënten die VIRACEPT tweemaal daags kregen (n=10) bereikten een $C_{\max}$ -waarde voor nelfinavir van $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ en dalconcentraties in de morgen en avond van respectievelijk $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ en $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Patiënten die VIRACEPT driemaal daags kregen (n=11) bereikten een piekplasma-spiegel ($C_{\max}$) van $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ en dalconcentraties in de morgen en avond van respectievelijk $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ en $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Het verschil tussen dalconcentraties in de morgen en de middag of avond voor de driemaal daagse en tweemaal daagse doseringen werd ook waargenomen bij gezonde vrijwilligers die doses kregen met tussenpozen van precies 8 of 12 uur.

De farmacokinetiek van nelfinavir is vergelijkbaar bij twee- of driemaal daagse toediening. De nelfinavir AUC_{0-24} was $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n=10) bij patiënten met 1250 mg tweemaal daagse dosering en $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n=11) bij patiënten met 750 mg driemaal daagse dosering. De dalspiegels blijven tenminste twintigmaal groter dan de gemiddelde IC_{95} over het gehele doseringsinterval voor beide schema's. De klinische relevantie om *in vitro* metingen van geneesmiddelpotentie te relateren aan klinisch uitkomst is niet vastgesteld. Er werd een grotere dan dosisevenredige toename van nelfinavirplasma-spiegels waargenomen na enkelvoudige doseringen. Dit werd echter niet waargenomen na meervoudige doseringen.

De absolute biologische beschikbaarheid van VIRACEPT is niet vastgesteld.

Effect van Voedsel op de Orale Absorptie

Voedsel verhoogt de blootstelling aan nelfinavir en vermindert de variabiliteit van de farmacokinetiek van nelfinavir in vergelijking met de nuchtere toestand. In één studie kregen gezonde vrijwilligers een enkele dosis van 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten) na voedselopname (drie maaltijden met verschillende calorie- en vetgehaltes) of in een nuchtere toestand. In een tweede studie, kregen gezonde vrijwilligers enkele doses 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten) na voedselopname (twee maaltijden met verschillende vetgehaltes) of in een nuchtere toestand. De resultaten van deze twee studies zijn samengevat in onderstaande tabellen.

Verhoging van AUC, $C_{\max}$ en $t_{\max}$ van Nelfinavir na Voedselopname Vergeleken met de Nuchtere Toestand na 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten)

Aantal kcal	% Vet	Aantal personen	AUC aantal maal verhoogd	$C_{\max}$ aantal maal verhoogd	Stijging $t_{\max}$ (uur)
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

Verhoging van Nelfinavir AUC, $C_{\max}$ en $t_{\max}$ na Opname van Voedsel met een Laag Vetgehalte (20%) versus een Hoog Vetgehalte (50%) Vergeleken met de Nuchtere Toestand na 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten)

Aantal kcal	% Vet	Aantal personen	AUC aantal maal verhoogd	$C_{\max}$ aantal maal verhoogd	Stijging $t_{\max}$ (uur)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinavir blootstelling neemt toe met een toenemend calorie- of vetgehalte van maaltijden die met VIRACEPT ingenomen worden.

Distributie: Nelfinavir in serum is extensief eiwitgebonden ($\geq 98\%$). Zowel bij dieren als bij de mens waren de geschatte verdelingsvolumes (2-7 l/kg) groter dan totale hoeveelheid lichaamsvocht, wat suggereert dat nelfinavir uitgebreid doordringt in weefsels.

Metabolisme: *In vitro* studies lieten zien dat meerdere cytochroom P-450-isovormen, waaronder CYP3A, CYP2C19/C9 en CYP2D6, verantwoordelijk zijn voor het metaboliseren van nelfinavir. Één belangrijke en verscheidene minder belangrijke oxidatieve metabolieten werden in het plasma gevonden. De belangrijkste oxidatieve metaboliet M8 (*tert-butyl hydroxy* nelfinavir) heeft *in vitro* een antivirale werking die overeenkomt met die van het oorspronkelijk geneesmiddel en de vorming hiervan wordt gekatalyseerd door het polymorfe cytochroom CYP3A4. De verdere afbraak van M8 lijkt te worden gekatalyseerd door CYP3A4. Bij personen met normale CYP2C19-activiteit zijn de plasmaspiegels van deze metaboliet bij benadering 25 % van de totale aan nelfinavir gerelateerde plasmaconcentratie. Het ligt in de lijn der verwachting dat bij een slecht metabolisme door CYP2C19 of bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP2C19-remmers kregen (zie rubriek 4.5) de nelfinavirplasmaspiegels verhoogd zijn terwijl de spiegels van *tert-butyl hydroxy* nelfinavir verwaarloosbaar of niet meetbaar zijn.

Uitscheiding: schattingen met betrekking tot de klaring na orale toediening van een enkelvoudige dosering (24-33 l/uur) en meervoudige doseringen (26-61 l/uur) duiden erop dat nelfinavir een gemiddelde tot hoge hepatische biologische beschikbaarheid vertoont. De terminale halfwaardetijd in het plasma was over het algemeen 3,5 tot 5 uur. Het grootste deel (87 %) van een orale dosis van 750 mg die ^{14}C -nelfinavir bevatte, werd teruggevonden in de faeces; de totale radioactiviteit in de faeces bestond uit nelfinavir (22 %) en talrijke oxidatieve metabolieten (78 %). Slechts 1-2 % van de dosis werd teruggevonden in de urine, voor het grootste deel onveranderde nelfinavir.

Farmacokinetiek in speciale populaties:

Kinderen:

Bij kinderen tussen 2 en 13 jaar oud is de klaring van nelfinavir na orale toediening ongeveer 2 tot 3 keer hoger dan bij volwassenen, met een grote interindividuele variabiliteit. Na toediening van VIRACEPT poeder voor oraal gebruik of tabletten in een dosering van ongeveer 25-30 mg/kg driemaal daags samen met voedsel worden steady-state plasmaconcentraties bereikt die vergelijkbaar zijn met steady state concentraties die bij volwassen patiënten worden bereikt die 750 mg driemaal daags krijgen.

De farmacokinetiek van nelfinavir is onderzocht in 5 studies in pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 13 jaar. Patiënten kregen VIRACEPT of driemaal daags of tweemaal daags samen met voedsel of maaltijden. De doseringsschema's en bijbehorende AUC₂₄ waarden zijn hieronder samengevat.

Overzicht van Steady-state AUC₂₄ van Nelfinavir in Pediatric Studies

Protocol Nr.	Dosering ¹	N ²	Leeftijd	Voedsel ingenomen met VIRACEPT	AUC ₂₄ (mg.uur/l) Rekenkundig gemiddelde ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 jaar	Poeder met melk, flesvoeding, pudding, of water, als onderdeel van een lichte maaltijd of tablet ingenomen met een lichte maaltijd	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 jaar	Met voedsel	101,9 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 maanden	Met melk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 maanden	Met melk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 weken 1 week	Poeder met water, melk, flesvoeding, sojamelkflesvoeding, sojamelk, of voedingssupplementen	44,1 ± 27,4 45,8 ± 32,1

¹ Dosering gespecificeerd in protocol (werkelijke doseringsbereik)

² N: aantal personen met evalueerbare farmacokinetische gegevens

C_{dai} waarden zijn niet weergegeven in de tabel omdat deze niet voor alle studies beschikbaar zijn

Farmacokinetische gegevens zijn ook beschikbaar voor 86 patiënten (leeftijd 2 tot 12 jaar) die VIRACEPT 25-35 mg/kg driemaal daags kregen in Studie AG1343-556. De farmacokinetische gegevens van Studie AG1343-556 toonden meer variabiliteit dan de gegevens uit andere studies die uitgevoerd werden bij de pediatriche populatie; de 95% betrouwbaarheidsinterval voor AUC₂₄ was 9 tot 121 mg.uur/l.

Over het algemeen wordt het gebruik van VIRACEPT in de pediatriche populatie geassocieerd met zeer variabele blootstelling aan het geneesmiddel. De reden voor deze hoge variabiliteit is onbekend, maar zou te wijten kunnen zijn aan inconsistente voedselinname bij pediatriche patiënten.

Ouderen:

Met betrekking tot ouderen zijn geen gegevens beschikbaar.

Verminderde leverfunctie:

De farmacokinetiek van nelfinavir na meervoudige dosering is niet onderzocht bij HIV-positieve patiënten met verminderde leverfunctie.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie en bij gezonde vrijwilligers werd de farmacokinetiek van nelfinavir na een enkelvoudige dosis van 750 mg onderzocht. Er werd een toename van de AUC van nelfinavir met 49 % - 69 % gevonden in de groep met personen met een leverfunctiestoornis (Child-Turcotte klasse A tot C) vergeleken met de gezonde groep. Specifieke doseringsaanbevelingen voor nelfinavir kunnen op basis van de resultaten van dit onderzoek niet gedaan worden. In een tweede studie werd de steady-state farmacokinetiek van nelfinavir (1250 mg tweemaal daags gedurende 2 weken) onderzocht bij volwassen HIV-seronegatieve patiënten met een milde (Child-Pugh A; n=6) of matige (Child-Pugh B; n=6) leverfunctiestoornis. In vergelijking met personen in de controle groep

met een normale leverfunctie, waren de AUC en $C_{\max}$ van nelfinavir niet significant veranderd bij personen met een milde leverfunctiestoornis, maar deze parameters waren verhoogd met respectievelijk 62% en 22% bij personen met een matige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens *in vitro* studies werden gekloneerde humane cardiale kaliumkanalen (hERG) geremd bij hoge concentraties nelfinavir en zijn actieve metabooliet M8. hERG kaliumkanalen werden met 20 % geremd door nelfinavir en M8 concentraties die respectievelijk ongeveer vier- tot vijfmaal en zeventig maal hoger waren dan de gemiddelde vrije therapeutische spiegels bij mensen. Bij gelijke doses werden bij honden of bij geïsoleerd cardiaal weefsel daarentegen geen effecten gevonden die verlenging van het QT interval van het ECG suggereren. De klinische relevantie van deze *in vitro* gegevens is niet bekend. Echter, gebaseerd op gegevens van producten waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen, kan een blokkade van de hERG kaliumkanalen van > 20 % klinisch relevant zijn. Daarom dient in gevallen van overdosering rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van QT interval verlenging (zie rubriek 4.9).

Acute en chronische toxiciteit: er is onderzoek gedaan naar acute en chronische toxiciteit met orale toediening aan muizen (500 mg/kg/dag), ratten (tot 1000 mg/kg/dag) en apen (tot 800 mg/kg/dag). Bij ratten was er verhoogd levergewicht en een aan de dosis gerelateerde hypertrofie van folliculaire cellen in de schildklier. Bij apen werd gewichtsverlies en algemene lichamelijke achteruitgang samen met algemene aanwijzingen voor gastro-intestinale toxiciteit waargenomen.

Mutagene eigenschappen: *in vitro* en *in vivo* onderzoek met en zonder metabole activering hebben aangetoond dat nelfinavir geen mutagene of genotoxische werking heeft.

Carcinogene eigenschappen: Twee jaar durende orale carcinogeniteitsstudies met nelfinavirmesilaat werden uitgevoerd bij ratten en muizen. Bij muizen resulteerde de toediening tot 1000 mg/kg/dag niet in enig bewijs voor een oncogeen effect. Bij ratten resulteerde de toediening van 1000 mg/kg/dag in verhoogde incidenties van adenomen en carcinen van schildklierfollikelcellen ten opzichte van die van controles. Systemische blootstellingen waren 3 tot 4 maal hoger dan die bij mensen die therapeutische doses kregen. Toediening van 300 mg/kg/dag resulteerde in een verhoogde incidentie van adenomen van schildklierfollikelcellen. Het is aangetoond dat chronische nelfinavir-behandeling van ratten effecten produceerden die consistent waren met enzyminductie die ratten, maar niet mensen, predisponeren voor schildklierneoplasmata. Het bewijsmateriaal in zijn geheel genomen maakt het onwaarschijnlijk dat nelfinavir carcinogeen is bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Het poeder voor oraal gebruik bevat:

- microkristallijne cellulose
- maltodextrine
- dibasisch kaliumfosfaat
- crospovidon
- hydroxypropylmethylcellulose
- aspartaam (E951)
- sucrosepalmitaat
- natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel dient niet met zure stoffen te worden gemengd vanwege de smaak (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de oorspronkelijke verpakking bewaren. Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

VIRACEPT 50 mg/g poeder voor oraal gebruik is verkrijgbaar in HDPE plastic flacons afgesloten met polypropylenen kindveilige doppen met een polyethyleen binnenkant. Iedere flacon bevat 144 gram poeder voor oraal gebruik en wordt geleverd met polypropylenen maatschepjes met een inhoud van 1 gram (wit) en van 5 gram (blauw).

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

In de doos worden twee maatschepjes bijgeleverd, een wit maatschepje voor een dosis van 1 gram en een blauw maatschepje voor een dosis van 5 gram.

1. U moet een afgestreken maatschepje met poeder maken door het handvat van het tweede maatschepje te gebruiken om het teveel aan poeder af te strijken.
2. mix het poeder met water, melk, oplossing, sojamelk, dietsupplementen of pudding
3. mix het poeder niet met zure voedingsmiddelen of sap
4. het wordt aanbevolen om het, in een medium als onder 2 beschreven, gemixte poeder binnen 6 uur te gebruiken

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/054/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 22 januari 1998
Datum van laatste hernieuwing: 23 januari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIRACEPT 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat nelfinavirmesilaat, overeenkomend met 250 mg nelfinavir

Hulpstoffen:

Voor volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Blauwe, langwerpige biconvexe filmomhulde tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VIRACEPT is geïndiceerd in combinatie met antiretrovirale therapie voor de behandeling van met humane immunodeficiëntie virus (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 3 jaar en ouder.

Bij patiënten die eerder proteaseremmers hebben gebruikt, dient de keuze voor nelfinavir gebaseerd te zijn op de individuele virale resistentietesten en op de behandelingsgeschiedenis van de patiënt.

Zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie met VIRACEPT dient geïnitieerd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infectie.

VIRACEPT wordt oraal toegediend en moet altijd met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Patiënten ouder dan 12 jaar: de aanbevolen dosis VIRACEPT 250 mg filmomhulde tabletten is **1250 mg (vijf tabletten) tweemaal daags of 750 mg (drie tabletten) driemaal daags** via de mond. De werkzaamheid van het tweemaal daagse schema in vergelijking met het driemaal daagse schema is voornamelijk geëvalueerd bij patiënten die naïef waren voor proteaseremmers (zie rubriek 5.1, Farmacodynamische eigenschappen).

Patiënten van 3 tot 13 jaar: de aanbevolen aanvangsdosering voor kinderen is **50-55 mg/kg BID** of bij **HBV-gebruik 25 -35 mg/kg lichaamsgewicht** per dosis.

Voor kinderen van 3 tot 13 jaar is de aanbevolen dosering VIRACEPT filmomhulde tabletten, **tweemaal daags** toe te dienen, als volgt:

Dosis die tweemaal daags toegediend moet worden aan kinderen van 3 tot 13 jaar	
Lichaamsgewicht van de patiënt in kg	Aantal VIRACEPT 250 mg filmomhulde tabletten per dosis*
18 tot 22	4
meer dan 22	5

Voor kinderen van 3 tot 13 jaar is de aanbevolen dosering VIRACEPT tabletten, **driemaal daags** toe te dienen, te zien in onderstaande tabel. **Kinderen met een lichaamsgewicht tussen 10,5-12 kg, 12-14 kg en 18-22 kg krijgen een verschillend aantal tabletten bij elke maaltijd.** De tabel geeft een toedieningsschema weer om er zeker van te zijn dat de juiste dagelijkse dosering van VIRACEPT wordt ingenomen, gebaseerd op het gewicht van het kind.

De voorschrijver dient de verzorger te adviseren zorgvuldig de gewichtstoename van het kind te monitoren om er zeker van te zijn dat de juiste dagelijkse dosis ingenomen wordt. Ook dient de voorschrijver de verzorger te adviseren over het belang van het volgen van de doseringinstructies en dat het juiste aantal tabletten ingenomen dient te worden bij elke dosis met een maaltijd.

Dosis die driemaal daags toegediend moet worden aan kinderen van 3 tot 13 jaar				
Lichaamsgewicht van de patiënt in kg	Aanbevolen aantal tabletten bij elke maaltijd			Totaal aantal tabletten per dag
	Aantal tabletten bij het ontbijt	Aantal tabletten bij de lunch	Aantal tabletten bij het avondeten	
7.5 tot 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 tot 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 tot 12 kg*	2	1	1	4
12 tot 14 kg*	2	1	2	5
14 tot 16 kg	2	2	2	6
16 tot 18 kg	2	2	2	6
18 tot 22 kg*	3	2	2	7
meer dan 22 kg	3	3	3	9

*Kinderen in deze gewichtsklassen krijgen een ongelijk aantal tabletten gedurende de dag. De virologische en immunologische reacties moeten gecontroleerd worden om er zeker van te zijn dat deze kinderen een respons op therapie behalen.

In het geval patiënten de tabletten niet kunnen slikken, kunnen VIRACEPT tabletten opgelost worden in een half glas met water terwijl grondig geroerd wordt met een lepel. Als het eenmaal opgelost is, moet de troebele, blauwachtige vloeistof goed gemengd en meteen opgedronken worden. Het glas moet nagespoeld worden met een half glas met water, welke opgedronken dient te worden om er zeker van te zijn dat de volledige dosering ingenomen is.

Het wordt niet aanbevolen om zure voeding of sap (bijvoorbeeld sinaasappelsap, appelsap of appelmoes) te combineren met VIRACEPT, omdat de combinatie mogelijk leidt tot een bittere smaak. De VIRACEPT suspensie dient ingenomen te worden met een maaltijd.

De voorschrijver moet zich ervan verzekeren dat de verzorger het belang begrijpt van zowel het monitoren van therapietrouw als de juiste methode voor het voorbereiden en toedienen van VIRACEPT tabletten aan kinderen in elke gewichtsklasse.

Verminderde nier- en leverfunctie: er zijn geen specifieke gegevens voor HIV-positieve patiënten met een verminderde nierfunctie beschikbaar, waardoor er geen specifieke doseringsaanbeveling kan worden gedaan (zie rubriek 4.4). Nelfinavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. Er is onvoldoende informatie over patiënten met een verminderde leverfunctie, waardoor er geen specifieke doseringsaanbeveling kan worden gedaan (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van VIRACEPT aan patiënten met verminderde nier- of leverfunctie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdig toedienen met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte en die substraten van CYP3A4 zijn (bijv. terfenadine, astemizol, cisapride, amiodaron, kinidine, pimozide, triazolam, oraal ingenomen midazolam (voor waarschuwingen betreffende parenteraal toegediende midazolam, zie rubriek 4.5), ergotaminederivaten, lovastatine en simvastatine, alfuzosine en sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (voor gebruik van sildenafil en andere PDE-5-remmers bij patiënten met erectiele disfunctie, zie rubriek 4.5).

Krachtige inductoren van CYP3A (bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital en carbamazepine) kunnen de nelfinavir plasmaconcentraties verminderen.

Gelijktijdige toediening met rifampicine is gecontraïndiceerd vanwege een vermindering in blootstelling aan nelfinavir.

Artsen dienen geen krachtige inductoren van CYP3A4 te gebruiken in combinatie met VIRACEPT en dienen het gebruik van alternatieven te overwegen als een patiënt VIRACEPT gebruikt (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) mogen tijdens behandeling met nelfinavir niet worden gebruikt gezien de kans op verminderde plasmaconcentraties en een verminderd klinisch effect van nelfinavir (zie rubriek 4.5).

VIRACEPT dient niet gelijktijdig te worden toegediend met omeprazol vanwege een vermindering in de blootstelling aan nelfinavir en de actieve metaboliet M8(Ten-butylhydroxynelfinavir). Dit kan leiden tot een verlies van virologische respons en mogelijk tot resistentie tegen VIRACEPT (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat VIRACEPT de HIV-infectie niet geneest, dat ze nog steeds infecties of andere aandoeningen kunnen krijgen die samenhangen met de HIV-ziekte en dat niet is aangetoond dat VIRACEPT het risico van overdracht van de HIV-ziekte door seksueel contact of bloedcontaminatie vermindert.

Immuunreacteringsyndroom: Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Leverziekte: De veiligheid en werkzaamheid van nelfinavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen. Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Het gebruik van nelfinavir bij patiënten met een milde leverstoornis is niet onderzocht. In afwezigheid van dergelijke studies dient voorzichtigheid betracht te worden, omdat een verhoging in de nelfinavirwaarden en/of een stijging in leverenzymen op kan treden.

Aan patiënten met een verminderde leverfunctie mag geen colchicine worden gegeven samen met VIRACEPT.

Osteonecrose: Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Nierinsufficiëntie: Doordat nelfinavir sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat het significant wordt verwijderd door middel van hemodialyse. Daarom zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen of dosisaanpassingen nodig bij deze patiënten. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het toedienen van VIRACEPT aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Aan patiënten met een verminderde nierfunctie mag geen colchicine worden gegeven samen met VIRACEPT.

Diabetes mellitus en hyperglykemie: Bij patiënten, die proteaseremmers kregen, is melding gemaakt van het beginnend optreden van diabetes mellitus, hyperglykemie of van exacerbatie van bestaande diabetes mellitus. Bij sommige patiënten was de hyperglykemie ernstig en ging in sommige gevallen gepaard met ketoacidose. Veel patiënten hadden bijkomende medische aandoeningen, die eveneens de hyperglykemie zouden kunnen verklaren en waarvoor soms een therapie was vereist met middelen die in verband zijn gebracht met het ontstaan van diabetes mellitus of hyperglykemie.

Patiënten met hemofilie: Er zijn meldingen van toegenomen bloeding, waaronder spontane hematomen van de huid en hemarthrosen, bij hemofilie-A en -B patiënten die behandeld worden met proteaseremmers. Bij sommige patiënten werd aanvullend factor VIII gegeven. Bij meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of opnieuw begonnen als de behandeling was gestopt. Een causaal verband is waarschijnlijk, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

Lipodystrofie: Antiretrovirale combinatietherapie is in verband gebracht met de herverdeling van lichaamsvet (verkregen lipodystrofie) bij HIV-patiënten. Op dit moment zijn de langetermijngevolgen hiervan onbekend. De kennis van het mechanisme is onvolledig. Het wordt mogelijk geacht dat er een verband bestaat tussen viscerale lipomatosis en proteaseremmers en lipo-atrofie en nucleoside analoge reverse transcriptase remmers (NRTIs). Een hoger risico op lipodystrofie gaat gepaard met individuele factoren, zoals hogere leeftijd en met geneesmiddel gerelateerde factoren, zoals langere duur van antiretrovirale behandeling en geassocieerde metabole verstoringen. Klinisch lichamelijk onderzoek dient te bestaan uit de beoordeling op lichamelijke tekenen van de herverdeling van vet. Het meten van nuchtere serumlipiden en bloedglucose dient overwogen te worden. Lipidenafwijkingen dienen behandeld te worden zoals in de dagelijkse praktijk gangbaar is (zie rubriek 4.8).

PDE-5-remmers: er dient speciale voorzichtigheid te worden betracht bij het voorschrijven van sildenafil, tadalafil of vardenafil voor de behandeling van erectiele disfunctie bij patiënten die VIRACEPT krijgen. Bij gelijktijdige toediening van VIRACEPT en deze geneesmiddelen wordt verwacht dat de concentraties van deze stoffen zullen toenemen. Dit kan leiden tot geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, syncope, visuele veranderingen en aanhoudende erectie (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van sildenafil voorgeschreven voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en VIRACEPT is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA reductase-remmers (statines): HMG-CoA reductaseremmers kunnen een wisselwerking hebben met proteaseremmers en de kans op myopathie verhogen, waaronder rabdomyolyse. Gelijktijdig gebruik van proteaseremmers met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd. Andere HMG-CoA reductaseremmers kunnen ook een wisselwerking hebben met proteaseremmers en dienen met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden.

Gelijktijdige toediening van salmeterol en VIRACEPT wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitate en sinustachycardie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nelfinavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via cytochroom P450 iso-enzymen CYP3A4 en CYP2C19 (zie rubriek 5.2). Nelfinavir is tevens een remmer van CYP3A4. Op basis van *in vitro* gegevens, is het niet waarschijnlijk dat nelfinavir andere cytochroom P450 isovormen zal remmen bij therapeutische concentraties.

Combinatie met andere geneesmiddelen: Voorzichtigheid is geboden wanneer VIRACEPT gelijktijdig wordt toegediend met middelen die CYP3A4 induceren of remmen en/of substraten zijn van CYP3A4, voor dit soort combinaties kan dosisaanpassing nodig zijn (zie ook rubriek 4.3 en 4.8).

Substraten voor CYP3A4: Gelijktijdige toediening is gecontraïndiceerd met de volgende middelen die substraten zijn voor CYP3A4 en die een smalle therapeutische breedte hebben: terfenadine, astemizol, cisapride, amiodaron, kinidine, ergotderivaten, pimozide, oraal midazolam, triazolam, rifuzosine en sildenafil als dit gebruikt wordt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

Van gelijktijdige toediening van een proteaseremmer met sildenafil wordt verwacht dat het de sildenafilconcentratie aanzienlijk verhoogt. Dat kan resulteren in een stijging van de met sildenafil geassocieerde bijwerkingen, inclusief hypotensie, veranderingen in het zicht en priapisme.

Voor andere CYP3A4 substraten kan het nodig zijn om de dosis te verminderen of een alternatieve behandeling te overwegen (Tabel 1).

Gelijktijdige toediening van nelfinavir met fluticasonpropionaat kan leiden tot verhoogde fluticasonpropionaat plasmaconcentraties. Overweeg alternatieven, zoals beclomethason, die niet door CYP3A4 gemetaboliseerd worden.

Gelijktijdige toediening van trazodon en nelfinavir kan leiden tot verhoogde trazodon plasmaconcentraties; een lagere dosis trazodon dient overwogen te worden.

Gelijktijdige toediening van nelfinavir met simvastatine of lovastatine kan leiden tot significante verhogingen van simvastatine en lovastatine plasmaconcentraties en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Overweeg alternatieven die geen substraat zijn voor CYP3A4, zoals pravastatine of fluvastatine. Andere HMG-CoA reductaseremmers kunnen ook een wisselwerking hebben met proteaseremmers en dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Gelijktijdige toediening van salmeterol en VIRACEPT wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitate en sinustachycardie.

Gelijktijdige toediening van warfarine en VIRACEPT kan de concentratie van warfarine beïnvloeden. Het wordt aanbevolen om de international normalized ratio (INR) zorgvuldig te controleren tijdens de behandeling met VIRACEPT, met name bij de start van de therapie.

Metabolische enzyminductoren: Krachtige inductoren van CYP3A (bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital en carbamazepine) kunnen de nelfinavir plasmaconcentraties verminderen en gelijktijdige toediening is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van andere middelen die CYP3A4 induceren. Het is te verwachten dat midazolam plasmaconcentraties significant hoger zullen zijn bij orale toediening en derhalve dient midazolam niet gelijktijdig toegediend te worden met nelfinavir. Gelijktijdige toediening van parenteraal midazolam met nelfinavir dient plaats te vinden op een intensive care afdeling om nauwkeurige klinische monitoring te garanderen. Aanpassing van de midazolam dosering dient overwogen te worden indien meer dan één dosis toegediend wordt (Tabel 1).

Metabolische enzymremmers: Van gelijktijdige toediening van nelfinavir met remmers van CYP2C19 (bijv. fluconazol, fluoxetine, paroxetine, lansoprazol, imipramine, amitriptyline en diazepam) kan worden verwacht dat het de conversie remt van nelfinavir naar het belangrijkste actieve metaboliet M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir) met een gelijktijdige verhoging van de plasmaspiegels van nelfinavir (zie rubriek 5.2). Beperkte klinische gegevens van patiënten die één of meerdere van deze geneesmiddelen samen met nelfinavir krijgen, wezen uit dat een klinische significant effect op veiligheid en werkzaamheid niet wordt verwacht. Toch kan een dergelijk effect niet worden uitgesloten.

Interacties van nelfinavir met bepaalde middelen die het effect van nelfinavir op de farmacokinetiek van het gelijktijdig toegediende middel en het effect van andere middelen op de farmacokinetiek van nelfinavir laten zien zijn weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1: Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
NRTIs		
		Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen tussen nelfinavir en nucleoside-analoga. Momenteel zijn er geen aanwijzingen voor een te kort schietende werkzaamheid van zidovudine in het CZS, die in verband zouden kunnen worden gebracht met de bescheiden verlaging van de plasmaspiegels van zidovudine, wanneer het samen met nelfinavir wordt toegediend. Aangezien het aanbeveling verdient om didanosine toe te dienen op een lege maag, moet VIRACEPT (met voedsel) één uur ná of meer dan 2 uur vóór didanosine worden toegediend.
Proteaseremmers		
Ritonavir 500 mg enkele dosis (nelfinavir 750 mg driemaal daags 6 dagen)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir Cmax ↔ Nelfinavir concentraties niet gemeten	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van de producten
Ritonavir 500 mg tweemaal daags 3 doses (nelfinavir 750 enkele dosis)	Ritonavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Geen dosisaanpassing nodig voor een van de de producten
Ritonavir 100 mg of 200 mg tweemaal daags (nelfinavir 1250 mg tweemaal daags 's ochtends toegediend)	Ritonavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 20 % M8 metaboliet AUC ↑ 74 %	Er was geen significant verschil tussen de lage doses van ritonavir (100 of 200 mg tweemaal daags) voor wat betreft de effecten op de AUCs van nelfinavir en M8. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.
Ritonavir 100 mg of 200 mg tweemaal daags (nelfinavir 1250 mg tweemaal daags 's avonds toegediend)	Ritonavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metaboliet AUC ↑ 86 %	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Indinavir 800 mg enkele dosis (nelfinavir 750 mg driemaal daags X 7 dagen)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir Cmax ↔ Nelfinavir concentraties niet gemeten	De veiligheid van de combinatie indinavir + nelfinavir is niet vastgesteld
Indinavir 800 mg elke 8 uur X 7 dagen (nelfinavir 750 mg enkele dosis)	Indinavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 83 %	
Saquinavir 1200 mg enkele dosis (nelfinavir 750 mg driemaal daags X 4 dagen) Saquinavir 1200 mg driemaal daags (nelfinavir 750 mg enkele dosis)	Saquinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavir concentraties niet gemeten Saquinavir concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg driemaal daags (nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir Cmin ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van de producten
Non-nucleoside Analogue Reverse Transcriptaseremmers (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Geen dosisaanpassingen nodig voor een van de producten
Delavirdine 400 mg driemaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Delavirdine AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Veiligheid van deze combinatie is niet vastgesteld; deze combinatie wordt niet aanbevolen
Nevirapine		Dosisaanpassingen zijn niet nodig wanneer nevirapine wordt toegediend met nelfinavir.
Anti Infectieuze Middelen		
Rifabutin 300 mg eenmaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Dosisvermindering van rifabutin tot 150 mg eenmaal daags is noodzakelijk wanneer nelfinavir 750 mg driemaal daags of 1250 mg tweemaal daags en rifabutin gelijktijdig worden toegediend. Dosisvermindering van rifabutin tot 150 mg eenmaal daags is noodzakelijk wanneer nelfinavir 750 mg driemaal daags of 1250 mg tweemaal daags en rifabutin gelijktijdig worden toegediend.
Rifabutin 150 mg eenmaal daags (Nelfinavir 750 mg driemaal daags)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	
Rifampicine 600 mg eenmaal daags x 7 dagen (Nelfinavir 750 mg iedere 8 uur x 5-6 dagen)	Rifampicine concentraties zijn niet gemeten Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Gelijktijdig gebruik van rifampicine met nelfinavir is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Ketoconazole	Ketoconazole concentraties niet gemeten Nelfinavir AUC ↑35 %	Gelijktijdige toediening van nelfinavir en een sterke CYP3A remmer, ketoconazole, resulteerde in een toename van 35 % in nelfinavir plasma AUC. De wijzigingen in nelfinavir concentraties worden niet als klinisch significant beschouwd en dosisaanpassing is niet nodig wanneer ketoconazol en nelfinavir gelijktijdig worden toegediend.
Orale Anticonceptiva		
17 α -Ethinyl estradiol 35 μ g eenmaal daags x 15 dagen (Nelfinavir 750 mg iedere 8 uur x 7 dagen)	Ethinyl estradiol AUC ↓47 % Nelfinavir concentraties niet gemeten	Anti-conceptiva met ethinylestradiol dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met nelfinavir. Alternatieve contraceptiemaatregelen dienen in overweging te worden genomen.
Norethindron 0.4 mg eenmaal daags x 15 dagen (Nelfinavir 750 mg iedere 8 uur x 7 days)	Norethindron AUC ↓18% Nelfinavir concentraties niet gemeten	Anti-conceptiva met norethindron dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met nelfinavir. Alternatieve contraceptiemaatregelen dienen in overweging te worden genomen.
HMG-CoA reductase remmers (Statines)		
		Doordat verhoogde concentraties van HMG-CoA reductase remmers myopathie kan veroorzaken, inclusief rhabdomyolyse, wordt de combinatie van deze geneesmiddelen met nelfinavir niet aanbevolen.
Simvastatine of lovastatine (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ concentraties zijn niet gemeten	Combinatie van simvastatine, of lovastatine en nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie contra-indicatie).
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags)	Atorvastatine AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC concentraties zijn niet gemeten	Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A4 voor metabolisme. Wanneer het wordt gebruikt met nelfinavir, dient de laagst mogelijke dosis van atorvastatine te worden toegediend.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine		Het metabolisme van pravastatine, fluvastatine en rosuvastatine is niet afhankelijk van CYP3A4, en interacties worden niet verwacht met nelfinavir. Als de behandeling met HMG-CoA reductase remmers is geïndiceerd in combinatie met nelfinavir, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen. Rosuvastatine kan ook gelijktijdig met nelfinavir worden toegediend maar patiënten dienen te worden gemonitord.
Antiepileptica		
Fenytoïne 300 mg eenmaal daags x 7 dagen (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags x 14 dagen)	Fenytoïne AUC ↓29 % Vrije Fenytoïne ↓28 %	Dosisaanpassingen voor nelfinavir worden niet aanbevolen. Nelfinavir kan leiden tot een verlaagde AUC van fenytoïne; daarom dienen fenytoïne concentraties te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik met nelfinavir.
Protonpompremmers		
Omeprazol 20 mg tweemaal daags x 4 days toegediend 30 minuten voor nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags x 4 dagen)	Omeprazol concentraties zijn niet gemeten Nelfinavir AUC ↓36 % Nelfinavir Cmax ↓27 % Nelfinavir Cmin ↓39 % M8 metaboliet AUC ↓92 % M8 metaboliet Cmax ↓89 % M8 metaboliet Cmin ↓75 %	Omeprazol dient niet gelijktijdig te worden toegediend met nelfinavir. De absorptie van nelfinavir kan verminderd zijn in situaties waar de pH in de maag verhoogd is, ongeacht de oorzaak. Gelijktijdige toediening van nelfinavir met omeprazol kan leiden tot een vermindering van virologische respons en daarom wordt gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer nelfinavir gelijktijdig wordt toegediend met andere protonpompremmers

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Kalmerende middelen/ anxiolyticum		
Midazolam	Er is geen geneesmiddelinteractiestudie uitgevoerd voor de gelijktijdige toediening van nelfinavir met benzodiazepinen.	Midazolam wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van midazolam met nelfinavir kan een grote toename in de concentratie van deze benzodiazepine veroorzaken. Gebaseerd op gegevens voor andere CYP3A4 remmers, wordt van de plasmaconcentraties van midazolam verwacht dat deze significant hoger zijn wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Nelfinavir dient daarom niet gelijktijdig te worden toegediend met oraal toegediend midazolam. Wanneer nelfinavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dat te worden gedaan in een intensive care unit (ICU) of gelijksoortige omgeving die nauwkeurige klinische monitoring garandeert en geschikte medische behandeling in geval van ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie garandeert. Dosisaanpassingen voor midazolam dienen in overweging te worden genomen, met name als er meer dan een enkele dosis van midazolam is toegediend
H1 Receptor Antagonisten, 5-HT Agonisten		
Terfenadine, astemizol, cisapride	Nelfinavir verhoogt terfenadine plasmaconcentraties. Gelijksoortige interacties zijn waarschijnlijk met astemizole en cisapride.	Nelfinavir dient niet gelijktijdig te worden toegediend met terfenadine, astemizole of cisapride vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende cardiale aritmie.
Endothelinereceptorantagonisten		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en nelfinavir kan het plasmagehalte van bosentan verhogen.	Bij gelijktijdig gebruik met nelfinavir dient de verdraagbaarheid van bosentan voor de patiënt gecontroleerd te worden.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Pijnstillers		
Methadon 80 mg ± 21 mg eenmaal daags > 1 maand (Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags x 8 dagen)	Methadon AUC ↓ 47 %	Geen van de personen ervaarde onttrekkingsverschijnselen in deze studie; vanwege de farmacokinetische wijzigingen, kan toch worden verwacht dat bij sommige patiënten die deze combinatie krijgen onttrekkingsverschijnselen optreden en verhoging van de methadondosis kan nodig zijn. Methadon AUC kan afnemen als het gelijktijdig wordt toegediend met nelfinavir; daarom kan een verhoging van de methadondosis kan nodig zijn tijdens gelijktijdig gebruik met nelfinavir.
Geïnhaleerde/nasaal toegediende steroïde		
Fluticason	↑ Fluticason	Gelijktijdig gebruik van fluticasonpropionaat en VIRACEPT kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties fluticasonpropionaat. Gebruik met voorzichtigheid. Overweeg alternatieven voor fluticasonpropionaat die niet gemetaboliseerd worden door CYP3A4, zoals beclometason, vooral bij chronisch gebruik.
Antidepressiva		
Trazodon	↑ Trazodon	Gelijktijdig gebruik van trazodon en VIRACEPT kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties trazodon. De combinatie dient met voorzichtigheid gebruikt te worden en een lagere dosering trazodon dient overwogen te worden.
PDE-5-remmers voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH)		
Tadalafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van tadalafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van tadalafil verhogen.	Gelijktijdig gebruik van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en VIRACEPT wordt niet aanbevolen.
Sildenafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van sildenafil verhogen.	De gelijktijdige toediening van sildenafil en VIRACEPT is gecontra-indiceerd (zie Contra-indicaties).
PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiele disfunctie (ED)		
Tadalafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van tadalafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van tadalafil verhogen.	Gebruiken met verhoogde controle op bijwerkingen geassocieerd met toegenomen blootstelling aan tadalafil.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied (dosis van nelfinavir gebruikt in studie)	Effecten op geneesmiddelniveau % verandering	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Sildenafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van sildenafil verhogen.	Sildenafil met een startdosering niet hoger dan 25 mg in 48 uur. Gebruiken met verhoogde controle op bijwerkingen geassocieerd met toegenomen blootstelling aan sildenafil.
Vardenafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van vardenafil en nelfinavir kan het plasmagehalte van vardenafil verhogen.	Gebruiken met verhoogde controle op bijwerkingen geassocieerd met toegenomen blootstelling aan vardenafil.
Middelen tegen jicht		
Colchicine	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van colchicine en nelfinavir kan het plasmagehalte van colchicine verhogen.	Een verlaging van de dosis colchicine of een onderbreking van de behandeling met colchicine wordt aanbevolen bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie als behandeling met nelfinavir noodzakelijk is. Patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie mogen geen colchicine krijgen bij nelfinavir (zie paragraaf 4.4).
Kruidenpreparaten		
<i>Sint-janskruid</i>	Plasmaniveaus van nelfinavir kunnen verminderd zijn door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Dit wordt veroorzaakt door de inductie van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren en/of transporteiwitten door sint-janskruid.	Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten, dienen niet gelijktijdig met nelfinavir te worden gebruikt. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, stop dan met het gebruik van sint-janskruid, controleer de virale niveaus en, indien mogelijk, de nelfinavirspiegels. De nelfinavirspiegels kunnen stijgen, wanneer de sint-janskruid wordt gestopt en de nelfinavir dosis dient mogelijk aangepast te worden. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot minstens twee weken na het beëindigen van de behandeling aanhouden.

↑ Geeft toename weer, ↓ geeft afname weer, ↔ geeft minimale verandering weer (< 10 %)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen aan behandeling gerelateerde bijwerkingen waargenomen tijdens de toxiciteitsonderzoeken betreffende de voortplanting bij ratten met doseringen die een systemische blootstelling opleverden die vergelijkbaar is met die van de klinische dosis. Klinische ervaring met zwangere vrouwen is beperkt. VIRACEPT mag slechts tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het verwachte voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Het wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV-infectie hun baby's onder geen voorwaarde borstvoeding geven, om zo het overbrengen van HIV te voorkomen. Onderzoek met zogende ratten wijst uit dat nelfinavir uitgescheiden wordt in moedermelk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nelfinavir uitscheiding in de moedermelk bij de mens. Moeders moeten worden geïnstrueerd met de borstvoeding te stoppen als zij VIRACEPT krijgen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

VIRACEPT heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van de VIRACEPT 250 mg tablet werd in gecontroleerde klinische onderzoeken met meer dan 1300 patiënten onderzocht. De meerderheid van de patiënten in deze onderzoeken kregen ofwel een dosis van 750 mg driemaal daags alleen of in combinatie met nucleoside-analoga, ofwel een dosis van 1250 mg tweemaal daags in combinatie met nucleoside analoga. De meest gemelde bijwerkingen met minimaal een mogelijke relatie met nelfinavir, waren: diarree, misselijkheid en uitslag. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken met nelfinavir

De in klinisch onderzoek gevonden bijwerkingen zijn samengevat in Tabel 2. De lijst omvat ook gemarkeerde laboratoriumafwijkingen die met nelfinavir zijn waargenomen (bij 48 weken).

Tabel 2: Aantal bijwerkingen en gemarkeerde laboratoriumafwijkingen uit fase II en fase III studies. (Zeer vaak ($\geq 10\%$); vaak ($\geq 1\%$ en $< 10\%$))

Lichaamssysteem Frequentie van reactie	Bijwerkingen	
	Mate van ernst 3&4	Alle maten van ernst
Gastrointestinale aandoeningen Zeer vaak Vaak		Diarree Misselijkheid, flatulentie,
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak		Huiduitslag
Onderzoeken Vaak		Verhoogde alanine aminotransferase, verhoogde aspartaat aminotransferase, neutropenie, verhoging in bloed creatinine fosfokinase, afname in aantal neutrofielen

Kinderen en neonaten:

Een totaal van ongeveer 400 patiënten kreeg nelfinavir toegediend in studies voor pediatrische behandeling (studies 524, 556, PATCG 377/725, en PENTA-7) gedurende meer dan 96 weken. Het bijwerkingsprofiel dat werd gezien tijdens pediatrische klinische studies was gelijk aan die voor volwassenen. Diarree was de meest gemelde bijwerking bij kinderen. Neutropenie/leukopenie was de meest waargenomen laboratoriumafwijking. Tijdens deze onderzoeken is bij minder dan 13% van de patiënten de behandeling gestaakt als gevolg van bijwerkingen.

Post-marketing ervaring met nelfinavir

Ernstige en niet-ernstige bijwerkingen uit post-marketing spontane meldingen (als nelfinavir was genomen als enige proteaseremmer of in combinatie met een andere antiretrovirale therapie), niet eerder gemeld in rubriek 4.8, waarvoor een causaal verband met nelfinavir niet uitgesloten kan worden, zijn hieronder samengevat. Doordat deze informatie afkomstig is uit het systeem voor spontane meldingen, is de frequentie van de bijwerkingen niet bevestigd.

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): overgevoelighedsreacties, waaronder bronchospasmen, koorts, pruritus, gezichtsoedeem en uitslag (maculopapulaire of bulleuze dermatitis).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden – zeer zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Antiretrovirale combinatietherapie is in verband gebracht met herverdeling van lichaamsvet (verkregen Lipodystrofie) bij HIV-patiënten, waaronder verlies van subcutaan perifeer en gezichtsvet, toename in het intra-abdominale en viscerale vet, borsthypertrofie en accumulatie van dorsocervicaal vet (lypohypertrofie, buffalo hump).

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nieuwe gevallen van diabetes mellitus of exacerbatie van bestaande diabetes mellitus.

Maagdarmselaandoeningen:

Soms ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): braken, pancreatitis/verhoogd amylase.

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): opgezette buik

Lever-en galaandoeningen:

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, verhoging in abnormale leverenzymen en geelzucht wanneer nelfinavir gelijktijdig met andere antiretrovirale middelen wordt gebruikt.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): verhoogde CPK, myalgie, myositis en rhabdomyolyse zijn gemeld met proteaseremmers, vooral in combinatie met nucleoside-analoga.

Bloedvataandoeningen:

Zelden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): verhoging van het aantal spontane bloedingen bij hemofiliepatiënten.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden ($\leq 0,01\%$), inclusief incidentele meldingen: Erythema multiforme.

Pediatrische populatie:

Additionele bijwerkingen die na marketing zijn gemeld, zijn hieronder weergegeven. Omdat deze data afkomstig zijn uit het systeem voor spontane meldingen, is de frequentie van bijwerkingen onbekend; hypertriglyceridemie, anemie, verhoging in bloedlactose en pneumonie.

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Antiretrovirale combinatietherapie is in verband gebracht met metabole afwijkingen zoals verhoging in bloedtriglyceriden, verhoging in bloedcholesterol, insulineresistentie en hyperglykemie, hyperlactacidemie (zie rubriek 4.4).

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De ervaring met acute overdosering bij de mens met VIRACEPT is beperkt. Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met nelfinavir. Indien aangewezen, moet door middel van braken of maagspoelen het nog niet geabsorbeerde nelfinavir worden geëlimineerd. Toediening van geactiveerd kool kan ook worden gebruikt om te helpen bij het verwijderen van het nog niet geabsorbeerde nelfinavir. Aangezien nelfinavir zeer sterk aan proteïnen gebonden is, zal dialyse het waarschijnlijk niet in aanzienlijke mate uit het bloed verwijderen.

Overdosering van nelfinavir kan theoretisch in verband gebracht worden met verlenging van het QT-interval van het ECG (zie rubriek 5.3). Daarom is controle, bij patiënten die overgedoseerd zijn, gerechtvaardigd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05A E04.

Werkingsmechanisme: HIV-protease is een enzym dat noodzakelijk is bij de proteolytische splitsing van de virale voorloperpolyproteïnen, tot de afzonderlijke eiwitten die gevonden worden bij het infectieuze HIV. De splitsing van deze virale polyproteïnen is van essentieel belang voor de ontwikkeling van het infectieuze virus. Nelfinavir bindt reversibel aan de actieve zijde van het HIV-protease en voorkomt de splitsing van de polyproteïnen, wat resulteert in de vorming van onrijpe niet-infectieuze virale partikels.

Antivirale activiteit in vitro: de antivirale activiteit van nelfinavir *in vitro* is zowel bij acute als bij chronische HIV-infecties aangetoond in lymfoblastoïde cellijnen, perifere bloedlymfocyten en monocysten/macrofagen. Nelfinavir is werkzaam bevonden tegen een breed spectrum van laboratoriumstammen en klinische isolaten van de HIV-1 en de HIV-2-stam ROD. De EC₅₀ (95 % effectieve concentratie) van nelfinavir was tussen 7 en 111 nM (gemiddelde waarde 58 nM). Het is aangetoond dat nelfinavir additief tot synergistisch werkt tegen HIV wanneer het gebruikt wordt in combinatie met de reverse transcriptaseremmers zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) en stavudine (d4T) zonder verhoogde cytotoxiciteit.

Resistentie: Virale ongevoeligheid van nelfinavir kan ontstaan door mutaties op aminozuurposities 30, 88 en 90 van het virale protease.

In vitro: HIV-isolaten met verminderde gevoeligheid voor nelfinavir zijn *in vitro* geselecteerd. HIV isolaten uit geselecteerde patiënten die behandeld werden met nelfinavir alleen of in combinatie met reverse transcriptaseremmers werden over een periode van 2 tot 82 weken in klinische onderzoeken gecontroleerd op fenotypische (n=19) en genotypische (n=195, waarvan 157 te beoordelen) veranderingen. Bij > 10 % van de patiënten met te beoordelen isolaten werden één of meer virale protease mutaties op aminozuurposities 30,35,36,46,71,77 en 88 waargenomen. Van 19 patiënten voor wie op klinische isolaten zowel de fenotypische als genotypische analyse uitgevoerd werd, vertoonden 9 patiëntenisolaten *in vitro* verminderde gevoeligheid (5- tot 93-voudige) voor nelfinavir. Isolaten van alle 9 patiënten hadden één of meer mutaties in het virale proteasegen. Aminozuurpositie 30 bleek de meest voorkomende mutatieplaats te zijn.

Kruisresistentie in vitro: HIV isolaten verkregen van 5 patiënten tijdens behandeling met nelfinavir vertoonden een 5- tot 93-voudige vermindering in nelfinavir gevoeligheid *in vitro* wanneer dit vergeleken werd met bijbehorende baseline isolaten maar vertoonde geen overeenkomstige vermindering in gevoeligheid voor indinavir, ritonavir, saquinavir of amprenavir *in vitro*. Volgend op ritonavirbehandeling, daarentegen, vertoonden 6 van de 7 klinische isolaten met verminderde ritonavir gevoeligheid (8- tot 113- voudig) *in vitro* ook een verminderde *in vitro* gevoeligheid voor nelfinavir (5- tot 40- voudig) in vergelijking met baseline. Een HIV-isolaat verkregen van een patiënt die saquinavir therapie kreeg, vertoonde verminderde gevoeligheid voor saquinavir (7-voudig) maar vertoonde geen overeenkomstige vermindering in gevoeligheid voor nelfinavir. Kruisresistentie tussen nelfinavir en reverse transcriptaseremmers is onwaarschijnlijk omdat verschillende enzymtargets betrokken zijn. Klinische isolaten (n=5) met verminderde gevoeligheid voor zidovudine, lamivudine of nevirapine blijven *in vitro* volledig gevoelig voor nelfinavir.

In vivo: De totale incidentie van de D30N mutatie in het virale protease van te beoordelen isolaten (n=157) afkomstig van patiënten die nelfinavir monotherapie of nelfinavir in combinatie met zidovudine en lamivudine of stavudine kregen, was 54,8 %. De totale incidentie van andere mutaties geassocieerd met primaire proteaseremmer resistentie was 9,6 % voor de L90M substitutie, terwijl substituties op 48, 82 en 84 niet werden waargenomen.

Klinische farmacodynamische gegevens: het is gedocumenteerd dat behandeling met nelfinavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen de “viral load” vermindert en het aantal CD4-

cellen verhoogt bij HIV-1 seropositieve patiënten. Een daling van HIV-RNA was minder uitgesproken en van kortere duur bij nelfinavir monotherapie. De effecten van nelfinavir (alleen of gecombineerd met andere antiretrovirale middelen) op biologische “markers” van de ziekteactiviteit, het aantal CD4-cellen en het virale RNA, werden geëvalueerd in verscheidene onderzoeken met HIV-1 geïnfecteerde patiënten.

De werkzaamheid van de tweemaal daagse therapie versus de driemaal daagse therapie met VIRACEPT 250 mg tabletten is voornamelijk in patiënten die naïef waren voor proteaseremmers onderzocht. In een gerandomiseerde open-label studie bij patiënten die naïef waren voor proteaseremmers en die ook stavudine (30-40 mg tweemaal daags) en lamivudine (150 mg tweemaal daags) kregen, werd de HIV RNA suppressie bereikt met nelfinavir 1250 mg tweemaal daags vergeleken met de HIV RNA suppressie bereikt met nelfinavir 750 mg driemaal daags.

Gedeelte van de patiënten die een HIV RNA beneden de grens van kwantificatie (gevoelige en ultragevoelige assays) hadden in week 48				
Assay	Analyse	VIRACEPT tweemaal daags (%)	VIRACEPT driemaal daags (%)	95 % BHI
Gevoelig	Waargenomen data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultragevoelig	Waargenomen data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Het tweemaal daagse schema leverde statistisch significante hogere piekplasmaspiegels in vergelijking met het driemaal daagse schema. In andere farmacokinetische parameters werden kleine niet-statistisch significante verschillen waargenomen maar er was geen trend die een voorkeur voor één van beide schema's aangaf. Hoewel bij een voornamelijk antiretrovirale naïeve patiëntenpopulatie in studie 542 geen statistisch significante verschillen in de werkzaamheid tussen de beide schema's werden waargenomen, is de significantie van deze bevindingen voor patiënten die eerder antiretrovirale middelen hebben gebruikt onbekend.

In een onderzoek met 297 HIV-1 seropositieve patiënten, die zidovudine en lamivudine plus nelfinavir (in 2 verschillende doses) of alleen zidovudine en lamivudine kregen, was het gemiddelde aantal CD4-cellen bij aanvang van de studie 288 cellen/mm³ en het gemiddelde plasma HIV-RNA was bij aanvang van de studie $5,21 \log^{10}$ kopieën/ml (160.394 kopieën/ml). Na 24 weken was de gemiddelde daling in het plasma HIV-RNA, bij gebruik van de PCR-test (< 400 kopieën/ml) $2,33 \log^{10}$ bij de patiënten, die de combinatietherapie met nelfinavir 750 mg driemaal daags kregen, vergeleken met $1,34 \log^{10}$ bij patiënten, die alleen zidovudine en lamivudine kregen. Na 24 weken waren de percentages van de patiënten, bij wie de plasma HIV-RNA spiegels waren gedaald tot onder de detectiegrens van de test (< 400 kopieën/ml), respectievelijk 81 % en 8 % voor de groepen, behandeld met nelfinavir 750 mg driemaal daags plus zidovudine en lamivudine of alleen zidovudine en lamivudine. De gemiddelde aantallen CD4-cellen waren na 24 weken respectievelijk met 150 en 95 cellen/mm³ toegenomen bij de groepen, behandeld met nelfinavir 750 mg driemaal daags plus zidovudine en lamivudine of alleen zidovudine en lamivudine. Na 48 weken bleven ongeveer 75 % van de patiënten, behandeld met nelfinavir 750 mg driemaal daags plus zidovudine en lamivudine, onder de detectiegrens van de test (< 400 kopieën/ml); bij deze groep was de gemiddelde toename van het aantal CD4-cellen na 48 weken 198 cellen/mm³.

Er werden geen belangrijke verschillen in veiligheid of verdraagbaarheid waargenomen tussen de tweemaal daagse en driemaal daagse doseringsgroepen. Hetzelfde gedeelte van de patiënten in iedere arm ondervond bijwerkingen van om het even welke intensiteit en ongeacht de relatie tot de studiemedicatie.

De plasmaspiegels van bepaalde HIV-1 proteaseremmers die voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, kunnen verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van een lage dosis ritonavir, welke dit metabolisme inhibeert. Voor verschillende proteaseremmers, waarop deze interactie van toepassing is, vereisen de behandelingschema's gelijktijdige inname van een lage dosis ritonavir ('boosting') om de plasmaspiegels te verhogen en het antivirale effect te optimaliseren. Plasmaspiegels van nelfinavir, dat voornamelijk door CYP2C19 en slechts gedeeltelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, worden niet sterk verhoogd door gelijktijdig gebruik van ritonavir. Daarom behoeft nelfinavir geen gelijktijdige toediening met een lage dosis ritonavir. Twee studies vergeleken de veiligheid en werkzaamheid van nelfinavir (ongeboost) met ritonavir gebooste proteaseremmers, elk in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Studie M98-863 is een gerandomiseerde, dubbel blinde studie met 653 antiretroviraal-naïve patiënten met als doel het vergelijken van lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags, n=326) met nelfinavir (750 mg driemaal daags, n=327), elk in combinatie met lamivudine (150 mg tweemaal daags) en stavudine (40 mg tweemaal daags). De mediane baselinewaarde van het HIV-1 RNA bedroeg $4,98 \log^{10}$ kopieën/ml en $5,01 \log^{10}$ kopieën/ml in respectievelijk de met nelfinavir en lopinavir/ritonavir behandelde groepen. De mediane baselinewaarde van de hoeveelheid CD4-cellen bedroeg 232 cellen/mm³ in beide groepen. In week 48 had 63 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 75 % van de met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten een HIV-1 RNA < 400 kopieën/ml, terwijl 52 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 67 % van de met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml hadden (intent-to-treat, missen = falen). In week 48 bedroeg de gemiddelde toename van de hoeveelheid CD4-cellen vanaf baseline 195 cellen/mm³ en 207 cellen/mm³ bij respectievelijk de nelfinavir en lopinavir/ritonavir groepen. Na 48 weken behandelen had een statistisch significant groter deel van de patiënten in de lopinavir/ritonavir arm een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml vergeleken met de nelfinavir arm.

Studie APV3002 is een gerandomiseerde, open-label studie met 649 antiretrovirale behandeling-naïve patiënten met een vergevorderd ziektebeeld, met als doel het vergelijken van fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg eenmaal daags, n=322) met nelfinavir (1250 mg tweemaal daags, n=327), elk in combinatie met lamivudine (150 mg tweemaal daags) en abacavir (300 mg tweemaal daags). De mediane baselinewaarde van het HIV-1 RNA bedroeg $4,8 \log^{10}$ kopieën/ml in beide behandelgroepen. De mediane baselinewaarden van CD4-cellen bedroeg 177×10^6 en 166×10^6 cellen/l voor respectievelijk de nelfinavir en fosamprenavir/ritonavir groepen. In week 48 werd non-inferioriteit aangetoond bij 68 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 69 % van de met fosamprenavir/ritonavir behandelde patiënten, die een plasma HIV-1 RNA < 400 kopieën/ml hadden, terwijl 53 % van de met nelfinavir behandelde patiënten en 55 % van de fosamprenavir/ritonavir behandelde patiënten een HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml had (intent-to-treat, terugval/onderbreking = falen). De mediane toename vanaf de baselinewaarde in het aantal CD4-cellen na 48 weken bedroeg 207 cellen/mm³ en 203 cellen/mm³ in respectievelijk de nelfinavir en fosamprenavir/ritonavir groepen. Het virologisch falen was groter in de nelfinavir groep (17 %) dan in de fosamprenavir/ritonavir groep (7 %). NRTI resistentie voortkomend uit de behandeling trad significant minder frequent op met fosamprenavir/ritonavir dan met nelfinavir (13 % versus 57 %; p<0,001).

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische gegevens van nelfinavir zijn bij gezonde vrijwilligers en patiënten met HIV-infectie onderzocht. Er zijn geen wezenlijke verschillen tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met HIV-infectie waargenomen.

Absorptie: na enkelvoudige of meervoudige orale doseringen van 500 tot 750 mg (twee tot drie tabletten van 250 mg) met voedsel werden de piekplasmasconcentraties van nelfinavir over het algemeen in 2 tot 4 uur bereikt.

Na meervoudige doseringen van 750 mg elke 8 uur gedurende 28 dagen (steady-state) waren piekplasmaconcentraties (C_{max}) gemiddeld 3-4 µg/ml en de plasmaconcentraties voorafgaand aan de volgende dosis (dalspiegel) 1-3 µg/ml. Er werd in verhouding tot de dosering een grotere toename van

nelfinavirplasmaconcentraties waargenomen na enkelvoudige doseringen; dit werd echter niet waargenomen na meervoudige doseringen.

In een farmacokinetische studie bij HIV-positieve patiënten werden meervoudige doses van 1250 mg tweemaal daags vergeleken met meervoudige doses van 750 mg driemaal daags gedurende 28 dagen. Patiënten die VIRACEPT tweemaal daags kregen (n=10) bereikten een $C_{\max}$ -waarde voor nelfinavir van $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ en dalconcentraties in de morgen en avond van respectievelijk $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ en $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Patiënten die VIRACEPT driemaal daags kregen (n=11) bereikten een piekplasma-spiegel ($C_{\max}$) van $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ en dalconcentraties in de morgen en avond van respectievelijk $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ en $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Het verschil tussen dalconcentraties in de morgen en de middag of avond voor de driemaal daagse en tweemaal daagse doseringen werd ook waargenomen bij gezonde vrijwilligers die doses kregen met tussenpozen van precies 8 of 12 uur.

De farmacokinetiek van nelfinavir is vergelijkbaar bij twee- of driemaal daagse toediening. De nelfinavir AUC_{0-24} was $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n=10) bij patiënten met 1250 mg tweemaal daagse dosering en $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n=11) bij patiënten met 750 mg driemaal daagse dosering. De dalspiegels blijven tenminste twintigmaal groter dan de gemiddelde IC_{95} over het gehele doseringsinterval voor beide schema's. De klinische relevantie om in vitro metingen van geneesmiddelpotentie te relateren aan klinisch uitkomst is niet vastgesteld. Er werd een grotere dan dosisevenredige toename van nelfinavirplasma-spiegels waargenomen na enkelvoudige doseringen. Dit werd echter niet waargenomen na meervoudige doseringen.

De absolute biologische beschikbaarheid van VIRACEPT is niet vastgesteld.

Effect van Voedsel op de Orale Absorptie

Voedsel verhoogt de blootstelling aan nelfinavir en vermindert de variabiliteit van de farmacokinetiek van nelfinavir in vergelijking met de nuchtere toestand. In één studie kregen gezonde vrijwilligers een enkele dosis van 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten) na voedselopname (drie maaltijden met verschillende calorie- en vetgehalten) of in een nuchtere toestand. In een tweede studie, kregen gezonde vrijwilligers enkele doses 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten) na voedselopname (twee maaltijden met verschillende vetgehalten) of in een nuchtere toestand. De resultaten van deze twee studies zijn samengevat in onderstaande tabellen.

Verhoging van AUC, $C_{\max}$ en $t_{\max}$ van Nelfinavir na Voedselopname Vergeleken met de Nuchtere Toestand na 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten)

Aantal kcal	% Vet	Aantal personen	AUC aantal maal verhoogd	$C_{\max}$ aantal maal verhoogd	Stijging $t_{\max}$ (uur)
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

Verhoging van Nelfinavir AUC, $C_{\max}$ en $t_{\max}$ na Opname van Voedsel met een Laag Vetgehalte (20%) versus een Hoog Vetgehalte (50%) Vergeleken met de Nuchtere Toestand na 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletten)

Aantal kcal	% Vet	Aantal personen	AUC aantal maal verhoogd	$C_{\max}$ aantal maal verhoogding	Stijging $t_{\max}$ (uur)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinavir blootstelling neemt toe met een toenemend calorie- of vetgehalte van maaltijden die met VIRACEPT ingenomen worden.

Distributie: Nelfinavir in serum is extensief eiwitgebonden ($\geq 98\%$), zowel bij dieren als bij de mens waren de geschatte verdelingsvolumes (2-7 l/kg) groter dan totale hoeveelheid lichaamsvocht, wat suggereert dat nelfinavir uitgebreid doordringt in weefsels. Ofschoon er geen humane onderzoeken

zijn uitgevoerd, is er in onderzoeken met een enkele dosis ^{14}C -nelfinavir van 50 mg/kg bij ratten aangetoond dat concentraties in de hersenen lager waren dan in andere weefsels, maar zij overschreden de *in vitro* EC₉₅ voor de antivirale werking. Nelfinavir is in het serum sterk eiwitgebonden ($\geq 98\%$).

Metabolisme: *In vitro* studies lieten zien dat meerdere cytochroom P-450-isovormen, waaronder CYP3A, CYP2C19/C9 en CYP2D6, verantwoordelijk zijn voor het metaboliseren van nelfinavir. Één belangrijke en verscheidene minder belangrijke oxidatieve metabolieten werden in het plasma gevonden. De belangrijkste oxidatieve metaboliet M8 (*tert-butyl hydroxy* nelfinavir) heeft *in vitro* een antivirale werking die overeenkomt met die van het oorspronkelijk geneesmiddel en de vorming hiervan wordt gekatalyseerd door het polymorfe cytochroom CYP3A4. De verdere afbraak van M8 lijkt te worden gekatalyseerd door CYP3A4. Bij personen met normale CYP2C19-activiteit zijn de plasmaspiegels van deze metaboliet bij benadering 25 % van de totale aan nelfinavir gerelateerde plasmaconcentratie. Het ligt in de lijn der verwachting dat bij een slecht metabolisme door CYP2C19 of bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP2C19-remmers kregen (zie rubriek 4.5) de nelfinavirplasmaspiegels verhoogd zijn terwijl de spiegels van *tert-butyl hydroxy* nelfinavir verwaarloosbaar of niet meetbaar zijn.

Uitscheiding: schattingen met betrekking tot de klaring na orale toediening van een enkelvoudige dosering (24-33 l/uur) en meervoudige doseringen (26-61 l/uur) duiden erop dat nelfinavir een gemiddelde tot hoge hepatische biologische beschikbaarheid vertoont. De terminale halfwaardetijd in het plasma was over het algemeen 3,5 tot 5 uur. Het grootste deel (87 %) van een orale dosis van 750 mg die ^{14}C -nelfinavir bevatte, werd teruggevonden in de faeces; de totale radioactiviteit in de faeces bestond uit nelfinavir (22 %) en talrijke oxidatieve metabolieten (78 %). Slechts 1-2 % van de dosis werd teruggevonden in de urine, voor het grootste deel onveranderde nelfinavir.

Farmacokinetiek in speciale populaties:

Kinderen:

Bij kinderen tussen 2 en 13 jaar oud is de klaring van nelfinavir na orale toediening ongeveer 2 tot 3 keer hoger dan bij volwassenen, met een grote interindividuele variabiliteit. Na toediening van VIRACEPT poeder voor oraal gebruik of tabletten in een dosering van ongeveer 25-30 mg/kg driemaal daags samen met voedsel worden steady-state plasmaconcentraties bereikt die vergelijkbaar zijn met steady state concentraties die bij volwassen patiënten worden bereikt die 750 mg driemaal daags krijgen.

De farmacokinetiek van nelfinavir is onderzocht in 5 studies in pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 13 jaar. Patiënten kregen VIRACEPT of driemaal daags of tweemaal daags samen met voedsel of maaltijden. De doseringsschema's en bijbehorende AUC₂₄ waarden zijn hieronder samengevat.

Overzicht van Steady-state AUC₂₄ van Nelfinavir in Pediatric Studies

Protocol Nr.	Dosering ¹	N ²	Leeftijd	Voedsel ingenomen met VIRACEPT	AUC ₂₄ (mg.uur/l) Rekenkundig gemiddelde ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 jaar	Poeder met melk, flesvoeding, pudding, of water, als onderdeel van een lichte maaltijd of tablet ingenomen met een lichte maaltijd	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 jaar	Met voedsel	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 maanden	Met melk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 maanden	Met melk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 weken	Poeder met water, melk, flesvoeding, sojamelk, flesvoeding, sojamelk, of voedingssupplementen	44,1 ± 27,4
			1 week		45,8 ± 32,1

¹ Dosering gespecificeerd in protocol (werkelijke dosering bereik)

² N: aantal personen met evalueerbare farmacokinetische gegevens

C_{dal} waarden zijn niet weergegeven in de tabel omdat deze niet voor alle studies beschikbaar zijn

Farmacokinetische gegevens zijn ook beschikbaar voor 86 patiënten (leeftijd 2 tot 12 jaar) die VIRACEPT 25-35 mg/kg driemaal daags kregen in Studie AG1343-556. De farmacokinetische gegevens van Studie AG1343-556 toonden meer variabiliteit dan de gegevens uit andere studies die uitgevoerd werden bij de pediatriche populatie; de 95% betrouwbaarheidsinterval voor AUC₂₄ was 9 tot 121 mg.uur/l.

Over het algemeen, wordt het gebruik van VIRACEPT in de pediatriche populatie geassocieerd met zeer variabele blootstelling aan het geneesmiddel. De reden voor deze hoge variabiliteit is onbekend, maar zou te wijten kunnen zijn aan inconsistente voedselinname bij pediatriche patiënten.

Ouderen:

Met betrekking tot ouderen zijn geen gegevens beschikbaar.

Verminderde leverfunctie:

De farmacokinetiek van nelfinavir na meervoudige dosering is niet onderzocht bij HIV-positieve patiënten met verminderde leverfunctie.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie en bij gezonde vrijwilligers werd de farmacokinetiek van nelfinavir na een enkelvoudige dosis van 750 mg onderzocht. Er werd een toename van de AUC van nelfinavir met 49 % - 69 % waargenomen in de groep met personen met een leverfunctiestoornis (Child-Turcotte klasse A tot C) vergeleken met de gezonde groep. Specifieke doseringsaanbevelingen voor nelfinavir kunnen op basis van de resultaten van dit onderzoek niet gedaan worden.

In een tweede studie werd de steady-state farmacokinetiek van nelfinavir (1250 mg tweemaal daags gedurende 2 weken) onderzocht bij volwassen HIV-seronegatieve patiënten met een milde (Child-Pugh A; n=6) of matige (Child-Pugh B; n=6) leverfunctiestoornis. In vergelijking met personen in de controle groep met een normale leverfunctie, waren de AUC en C_{max} van nelfinavir niet significant

veranderd bij personen met een milde leverfunctiestoornis, maar deze parameters waren verhoogd met respectievelijk 62% en 22% bij personen met een matige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens *in vitro* studies werden gekloneerde humane cardiale kaliumkanalen (hERG) geremd bij hoge concentraties nelfinavir en zijn actieve metaboliet M8. hERG kaliumkanalen werden met 20 % geremd door nelfinavir en M8 concentraties die respectievelijk ongeveer vier- tot vijfmaal en zeventig maal hoger waren dan de gemiddelde vrije therapeutische spiegels bij mensen. Bij gelijke doses werden bij honden of bij geïsoleerd cardiaal weefsel daarentegen geen effecten gevonden die verlenging van het QT interval van het ECG suggereren. De klinische relevantie van deze *in vitro* gegevens is niet bekend. Echter, gebaseerd op gegevens van producten waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen, kan een blokkade van de hERG kaliumkanalen van > 20 % klinisch relevant zijn. Daarom dient in gevallen van overdosering rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van QT interval verlenging (zie rubriek 4.9).

Acute en chronische toxiciteit: er is onderzoek gedaan naar acute en chronische toxiciteit met orale toediening aan muizen (500 mg/kg/dag), ratten (tot 1000 mg/kg/dag) en apen (tot 800 mg/kg/dag). Bij ratten was er verhoogd levergewicht en een aan de dosis gerelateerde hypertrofie van folliculaire cellen in de schildklier. Bij apen werd gewichtsverlies en algemene lichamelijke achteruitgang samen met algemene aanwijzingen voor gastro-intestinale toxiciteit waargenomen.

Mutagene eigenschappen: *in vitro* en *in vivo* onderzoek met en zonder metabole activering hebben aangetoond dat nelfinavir geen mutagene of genotoxische werking heeft.

Carcinogene eigenschappen: twee jaar durende orale carcinogeniteitsstudies met nelfinavirmesilaat werden uitgevoerd bij ratten en muizen. Bij muizen resulteerde de toediening tot 1000 mg/kg/dag niet in enig bewijs voor een oncogeen effect. Bij ratten resulteerde de toediening van 1000 mg/kg/dag in verhoogde incidenties van adenomen en carcinomen van schildklierfollikelcellen ten opzichte van die van controles. Systemische blootstellingen waren 3 tot 4 maal hoger dan die bij mensen die therapeutische doses kregen. Toediening van 500 mg/kg/dag resulteerde in een verhoogde incidentie van adenomen van schildklierfollikelcellen. Het is aangetoond dat chronische nelfinavir-behandeling van ratten effecten produceerden die consistent waren met enzyminductie die ratten, maar niet mensen, predisponeren voor schildklierneoplasmata. Het bewijsmateriaal in zijn geheel genomen maakt het onwaarschijnlijk dat nelfinavir carcinogeen is bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Elke tablet bevat de volgende hulpstoffen:

Tablet kern:

Calciumsilicaat

Crespovidon

Magnesiumstearaat

Indigokarmijn (E132) in poedervorm.

Tabletomhulsel:

Hypromellose

Glyceroltriacetaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de oorspronkelijke verpakking bewaren. Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

VIRACEPT filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in HDPE plastic flacons met 270 of 300 tabletten afgesloten met HDPE kindveilige doppen met een polyethyleen binnenkant. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 22 januari 1998
Datum van laatste hernieuwing: 23 januari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBODEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT(EN) VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

VIRACEPT 50 mg/g poeder voor oraal gebruik

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

VIRACEPT 250 mg filmomhulde tabletten:

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Risk Management Plan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich om de onderzoeken uit te voeren, alsook additionele farmacovigilantie-activiteiten, nader omschreven in het farmacovigilantieplan, zoals overeengekomen in versie 30 juli 2007 van het Risk Management Plan (RMP), voorgesteld in Module 1.8.2 van de vergunningsaanvraag, alsook elke volgende aanpassing van het RMP, zoals overeengekomen met het CHMP.

In overeenstemming met de CHMP Guideline on Risk Management Systems voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, dient de bijgewerkte versie van het RMP te worden voorgelegd op hetzelfde moment als het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Daarnaast dient een bijgewerkte versie van het RMP te worden voorgelegd

- Wanneer nieuwe informatie wordt ontvangen die de huidige veiligheidsspecificaties, farmacovigilantieplan of risicobeperkende activiteiten kunnen beïnvloeden
- Binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke (farmacovigilantie of risico beperkende) mijlpaal
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau

PSUR: De Houder van de Vergunning voor het in de handel brengen zal jaarlijkse PSUR's overleggen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BUITENVERPAKKING

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

Viracept 50 mg/g poeder voor oraal gebruik
Nelfinavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De fles bevat 144 g poeder voor oraal gebruik. Elke gram poeder voor oraal gebruik bevat nelfinavirmesilaat, overeenkomend met 50 mg nelfinavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Het bevat tevens de zoetstof aspartaam (E951), sucrose palmitaat, kalium, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen en andere stoffen. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

144 g poeder voor oraal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet reconstitueren in de fles

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C
Bewaar in de oorspronkelijke verpakking

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/054/001

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLIVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

viracept 50 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viracept 50 mg/g poeder voor oraal gebruik
Nelfinavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke gram poeder voor oraal gebruik bevat 50 mg nelfinavir (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens E951, sucrosepalmitaat, kalium,

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

144 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet reconstitueren in de fles

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

'Logo'

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/054/001

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING OF, INDIEN DEZE ONTBREEKT, OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST BUITENVERPAKKING

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

Viracept 250 mg filmomhulde tabletten
Nelfinavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 292,25 mg nelfinavirmesilaat, overeenkomend met 250 mg nelfinavir als vrije base.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens de kleurstof indigokarmijn (E132) en andere stoffen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

270 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/054/004

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

viracept 250 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST FLESETIKET

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

Viracept 250 mg filmomhulde tabletten
Nelfinavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg nelfinavir (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

270 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

'Logo'

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/054/004

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST BUITENVERPAKKING

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

Viracept 250 mg filmomhulde tabletten
Nelfinavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 292,25 mg nelfinavirmesilaat, overeenkomend met 250 mg nelfinavir als vrije base.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens de kleurstof indigokarmijn (E132) en andere stoffen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

300 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/054/005

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

viracept 250 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN OP DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

TEKST FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Viracept 250 mg filmomhulde tabletten
Nelfinavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg nelfinavir (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

300 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

'Logo'

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/054/005

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

VIRACEPT 50 mg/g poeder voor oraal gebruik Nelfinavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Wat is Viracept

Viracept bevat een geneesmiddel genaamd nelfinavir, die een 'proteaseremmer' is. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die 'anti-retrovirale middelen' genoemd worden.

Waarvoor wordt Viracept gebruikt

Viracept wordt gebruikt samen met andere 'anti-retrovirale' geneesmiddelen om:

- Het Humane Immunodeficiëntie Virus (HIV) tegen te werken. Het helpt om het aantal HIV-deeltjes in uw bloed te verminderen.
- Het aantal te verhogen van bepaalde cellen in uw bloed die helpen om infecties tegen te gaan. Dit zijn CD4 wittebloedcellen. Deze cellen worden in het bijzonder in aantal verminderd als u een HIV infectie heeft. Dit kan leiden tot een toegenomen risico van vele soorten infecties.

Viracept kan een HIV infectie niet genezen. Het is mogelijk dat u infecties of andere ziektes blijft krijgen door uw HIV. De behandeling met Viracept voorkomt niet dat u HIV overbrengt op anderen door contact met bloed of door seksueel contact. U moet dus geschikte maatregelen blijven nemen tijdens uw behandeling met Viracept om te voorkomen dat u het virus overbrengt op anderen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U gebruikt een van de geneesmiddelen gebruikt die genoemd worden in het eerste deel van rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?', 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.

Neem Viracept niet in als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u nierproblemen heeft.

- als u suikerziekte (diabetes) heeft.
- als u een zeldzaam erfelijk probleem met uw bloed heeft, die 'hemofilie' (bloederziekte) heet.
- als u een leverziekte heeft die veroorzaakt is door hepatitis B of C. Uw arts kan regelmatige bloedtesten willen laten uitvoeren.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, praat erover met uw arts of apotheker voordat u Viracept gebruikt.

Patiënten met een leverziekte

Patiënten met chronische hepatitis B of C, die worden behandeld met antiretrovirale middelen, hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Er kunnen bloedtesten nodig zijn om de leverfunctie te controleren. Raadpleeg uw arts als u een leverziekte heeft, of heeft gehad.

Lichaamsvet

Antiretrovirale combinatietherapie kan de lichaamsvorm veranderen als gevolg van een veranderde vetverdeling. Dat kan onder meer zijn door verlies van vet uit benen, armen en het gezicht, vetophoping in de buik en andere inwendige organen, borstvergroting en vetknobbels in de nek ('buffalo hump'). De oorzaak en langetermijneffecten van deze verschijnselen zijn op dit moment onbekend. Neem contact op met uw arts als u veranderingen in lichaamsvet opmerkt.

Tekenen van voorgaande infecties

Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van het immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is tegen infecties te vechten die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.

Botziekte (osteonecrose)

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Tekenen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Viracept nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is omdat Viracept de werking van bepaalde geneesmiddelen kan beïnvloeden. Ook kunnen andere geneesmiddelen de werking van Viracept beïnvloeden.

Neem Viracept niet in en vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen die gemaakt zijn van ergot, zoals cabergoline, ergotamine or lisuride (voor de ziekte van Parkinson of migraine)
- Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten (voor depressie of om uw stemming te verbeteren)
- Rifampicine (voor tuberculose).
- Terfenadine of astemizol (voor allergieën)
- Pimozide (voor psychiatrische problemen)
- Amiodaron of kinidine (voor hartritmestoornissen)
- Fenobarbital of carbamazepine (voor toevallen of epilepsie)
- Triazolam of oraal midazolam (voor angst en/of slaapproblemen)
- Cisapride (voor brandend maagzuur of problemen met de spijsvertering)

- Omeprazol (voor maag- en darmzweren)
- Alfuzosine (voor goedaardige prostaathyperplasie)
- Sildenafil (voor pulmonale arteriële hypertensie)
- Simvastatine of lovastatine (om de hoeveelheid cholesterol in het bloed te verlagen)

Neem Viracept niet in en vertel het uw arts of apotheker als een van de bovenstaande op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, praat erover met uw arts of apotheker voordat u Viracept inneemt.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Andere geneesmiddelen voor HIV infectie, zoals ritonavir, indinavir, saquinavir en delavirdine, amprenavir, efavirenz of nevirapine.
- De anticonceptiepil ('de pil'). Viracept kan de werking van de pil tegengaan, en dus moet u andere anticonceptiemaatregelen (bijvoorbeeld condooms) gebruiken tijdens uw Viracept behandeling.
- Calciumkanaalblokkeerders zoals bepridil (voor hartaandoeningen).
- Immunosuppressiva zoals tacrolimus en ciclosporine.
- Geneesmiddelen die maagzuur verminderen zoals lansoprazol.
- Fluticason (voor hooikoorts).
- Fenytoïne (voor toevallen of epilepsie).
- Methadon (voor drugsverslaving).
- Sildenafil (voor het krijgen of houden van een erectie).
- Tadalafil (voor pulmonale arteriële hypertensie of voor het krijgen of houden van een erectie)
- Vardenafil (voor pulmonale arteriële hypertensie of voor het krijgen of houden van een erectie)
- Ketoconazol, itraconazol of fluconazol (voor schimmelinfecties).
- Rifabutine, erytromycine of claritromycine (voor bacteriële infecties).
- Midazolam toegediend via een injectie of diazepam (voor angst of slaapproblemen).
- Fluoxetine, paroxetine, imipramine, amitriptyline of tradozon (voor depressie).
- Atorvastatine of andere statines (om de hoeveelheid cholesterol in het bloed te verlagen)
- Salmeterol (voor astma of chronisch obstructieve longziekte (COPD))
- Warfarine (voor het verlagen van de kans op bloedpropjes in uw lichaam)
- Colchicine (voor jichtaanvallen of Mediterrane koorts)
- Bosentan (voor pulmonale arteriële hypertensie)

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is of als u het niet zeker weet, praat erover met uw arts of apotheker voordat u Viracept inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem Viracept in de een maaltijd. Dit helpt uw lichaam oom de volledige werking van Viracept te krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.
- Geef geen borstvoeding tijdens uw behandeling met Viracept, omdat de HIV overgebracht kan worden op de baby.
- Viracept kan de werking van de anticonceptiepil ('de pil') tegengaan, en dus moet u andere anticonceptiemaatregelen (bijvoorbeeld condooms) gebruiken tijdens uw Viracept behandeling.
- Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Viracept invloed zal hebben op uw vermogen om auto te rijden of gereedschap of machines te bedienen.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

- Dit geneesmiddel bevat sucrose, een type suiker. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet kan verdragen of verwerken, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Elke dosis bevat tot 5,9 milligram sucrose; hier dient rekening mee gehouden te worden bij patiënten met suikerziekte.
- Dit geneesmiddel bevat aspartaam, wat een bron is van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.
- Dit geneesmiddel is in wezen 'kalium-vrij' omdat het minder dan 1 mmol (39 milligram) kalium bevat per dosis.

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is of als u het niet zeker weet, praat erover met uw arts of apotheker voordat u Viracept inneemt.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De gebruikelijke doseringen worden hieronder beschreven. Volg deze gebruiksaanwijzingen nauwkeurig op om de werking van Viracept ten volle te benutten.

Viracept poeder is bestemd voor mensen die geen tabletten kunnen slikken. Voor volwassenen en oudere kinderen worden in het algemeen Viracept 250 mg tabletten aanbevolen. Aan jongere kinderen, die in staat zijn tabletten te slikken, kunnen Viracept tabletten worden toegediend in plaats van poeder voor oraal gebruik. Als u liever de tabletten inneemt, raadpleeg de bijsluiter van Viracept 250 mg tabletten.

Hoe u Viracept moet bereiden

Twee maatschepjes worden bijgeleverd in het geneesmiddeldoosje:

- Wit 1 grams (1 g) maatschepje.
- Blauw 5 grams (5 g) maatschepje.

Meet een afgestreken maatschepje met poeder af. U kunt het handvat van het tweede maatschepje gebruiken om het teveel aan poeder af te strijken (zie onderstaand figuur).



- U kunt de poeder mengen met een kleine hoeveelheid water, melk, flesvoeding, sojamelkflesvoeding, sojamelk, vloeibare voedingssupplementen, of pudding.
- Als u de poeder mengt maar niet direct inneemt, kunt u het maximaal 6 uur bewaren in de koelkast.
- Meng de poeder niet met sinaasappelsap, appelsap of andere vloeistoffen of voedingsmiddelen die zuur bevatten. Dit kan uw geneesmiddel een bittere smaak geven.
- Voeg geen vloeistof toe aan de poeder in de fles waarin het geleverd wordt.

Inname van dit middel

- **Neem Viracept in met een maaltijd. Dit helpt uw lichaam om de volledige werking van Viracept te krijgen.**
- Neem elke keer na bereiding het hele mengsel in. Dit zal ervoor zorgen dat u de juiste hoeveelheid geneesmiddel krijgt.

- Neem alle doses elke dag in op het juiste tijdstip. Dit helpt om uw geneesmiddel zo goed mogelijk te laten werken.
- Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel voordat u dit met uw arts besproken heeft.

Hoeveel u moet innemen

Volwassenen en kinderen ouder dan 13 jaar

Viracept poeder kan tweemaal per dag of driemaal per dag tijdens een maaltijd worden ingenomen. De gebruikelijke doseringen staan vermeld in tabel 1 hieronder.

Tabel 1

Dosis voor volwassenen en kinderen ouder dan 13 jaar		
Hoe vaak u het inneemt	Aantal maatschepjes Blauw maatschepje Wit maatschepje (5 g) (1 g)	Hoeveel u elke keer inneemt (in gram)
Twee keer per dag	5 -	25 g
Drie keer per dag	3 -	15 g

Kinderen in de leeftijd van 3 tot 13 jaar

Voor kinderen in de leeftijd van 3 tot 13 jaar, is de aanbevolen dosering Viracept poeder gebaseerd op lichaamsgewicht. U zult het geneesmiddel óf twee óf drie keer per dag aan uw kind geven met een maaltijd.

De verschillende doseringen zijn weergegeven in aparte tabellen hieronder.

- **Tabel 2:** als u het geneesmiddel **twee keer per dag** toedient, dan geeft u elke keer 50-55 mg nelfinavir voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- **Tabel 3:** als u het geneesmiddel **drie keer per dag** toedient, dan geeft u elke keer 25-35 mg nelfinavir voor elke kilogram lichaamsgewicht.

Tabel 2

Dosis tweemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot 13 jaar			
Lichaamsgewicht van uw kind	Aantal maatschepjes Blauw maatschepje Wit maatschepje (5 g) (1 g)		Hoeveel u elke keer moet toedienen (in gram)
7,5 tot 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 tot 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 tot 12 kg	2	plus 2	12 g
12 tot 14 kg	2	plus 4	14 g
14 tot 16 kg	3	plus 1	16 g
16 tot 18 kg	3	plus 3	18 g
18 tot 22 kg	4	plus 1	21 g
meer dan 22 kg	5	-	25 g

Tabel 3

Dosis driemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot 13 jaar			
Lichaams- gewicht van uw kind	Aantal maatschepjes		Hoeveel u elke keer moet toedienen (in g)
	Blauw maat- schepje (5 g)	Wit maat- schepje (1 g)	
7,5 tot 8,5 kg	1		5 g
8,5 tot 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 tot 12 kg	1	plus 2	7 g
12 tot 14 kg	1	plus 3	8 g
14 tot 16 kg	2		10 g
16 tot 18 kg	2	plus 1	11 g
18 tot 22 kg	2	plus 3	13 g
meer dan 22 kg	3		15 g

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Viracept inneemt dan u zou moeten, neem dan contact op met een arts of apotheker, of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de geneesmiddelverpakking mee. Naast andere verschijnselen, kunnen hele hoge doses van Viracept problemen met uw hartritme veroorzaken.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeet een dosis in te nemen, neem het in zodra u er aan denkt.

- Indien het bijna tijd is om de volgende dosis in te nemen, sla de gemiste dosis over.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel voordat u dit met uw arts besproken heeft. Neem alle doses elke dag in op de juiste tijdstippen. Dit helpt om uw geneesmiddel zo goed mogelijk te laten werken.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Viracept bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel.

Neem direct contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- **Allergische reacties.** De tekenen zijn o.a. moeite met ademen, koorts, jeuk, gezwollen gezicht en huiduitslag die soms tot blaasjes kan leiden.
- **Toegenomen bloeding als u hemofilie hebt.** Als u hemofilie type A of B hebt, kunnen in zeldzame gevallen uw bloedingen toenemen.
- **Botziekte (osteonecrose).** De tekenen zijn o.a. stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot).

- **Infectie.** Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV infectie die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is tegen infecties te vechten die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.

Als u een van de bovenstaande bijwerkingen opmerkt, neem dan direct contact op met uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen, waarbij u contact dient op te nemen met uw arts

Als u een van de hieronder genoemde bijwerkingen krijgt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter genoemd worden, vertel dit aan uw arts.

Zeer vaak voorkomend (bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Diarree.

Vaak voorkomend (bij minder dan 1 op de 10 mensen):

- Huiduitslag.
- Winderigheid.
- Gevoel van misselijkheid.
- Lage aantallen van een bepaald type witte bloedcellen die infecties bestrijden (neutrofielen).
- Abnormale resultaten van bloedtesten die de werking van uw lever of spierweefsel meten

Soms voorkomend (bij minder dan 1 op de 100 mensen):

- Misselijkheid.
- Ontsteking van de alvleesklier. De tekenen zijn o.a. ernstige pijn in uw buik die naar uw rug uitspreidt.
- Antiretrovirale combinatietherapie kan de lichaamsvorm veranderen als gevolg van een veranderde vetverdeling. Dat kan onder meer zijn door verlies van vet uit benen, armen en het gezicht, vetophoping in de buik en andere inwendige organen, borstvergroting en vetknobbels in de nek ('buffalo hump'). De oorzaak en langetermijneffecten van deze verschijnselen zijn op dit moment onbekend.

Zelden voorkomend (bij minder dan 1 op de 1000 mensen):

- Gele huid of ogen. Dit kunnen tekenen zijn van een probleem met uw lever zoals hepatitis of geelzucht
- Een ernstige vorm van huiduitslag (erythema multiforme).
- Een opgezette buik.
- Hoge bloedsuiker (suikerziekte) of verergering van suikerziekte.
- Er zijn zelden meldingen van pijn, drukpijn of zwakte van spieren, vooral in combinatie met antiretrovirale behandeling, waaronder proteaseremmers en nucleoside-analoga. In zeldzame gevallen waren deze spieraandoeningen ernstig en veroorzaakten ze afbraak van spieren (rhabdomyolyse).

Andere bijwerkingen die gemeld zijn:

- Antiretrovirale combinatietherapie kan ook leiden tot een hogere concentratie melkzuur en suiker in het bloed, hyperlipidemie (verhoogde vetconcentratie in het bloed) en verminderde gevoeligheid voor insuline.
- Lage aantallen rode bloedcellen (anemie).
- Longontsteking.
- Gevallen van suikerziekte of verhoogd suikergehalte in het bloed zijn gemeld bij patiënten die deze behandeling of een andere proteaseremmer kregen.

Bijwerkingen bij kinderen

Ongeveer 400 kinderen (in de leeftijd van 0 tot 13 jaar) hebben Viracept ontvangen tijdens klinische studies. De bijwerkingen die werden gezien bij kinderen zijn gelijk aan de bijwerkingen die werden

gezien bij volwassenen. De meest gemelde bijwerking bij kinderen is diarree. De bijwerkingen hebben slechts zelden geresulteerd in het beëindigen van het gebruik van Viracept.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
- De gemengde oplossing kan maximaal 6 uur in een koelkast bewaard worden.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nelfinavir. Iedere gram poeder voor oraal gebruik bevat een hoeveelheid nelfinavirmesilaat die 50 mg nelfinavir geeft.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, mannodextrine, dibasisch kaliumfosfaat, crospovidon, hydroxypropylmethylcellulose, aspartaam (E951), sucrosepalmittaat, natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen.

Hoe ziet Viracept eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viracept 50 mg/g poeder voor oraal gebruik is een wit tot gebroken wit poeder. Het wordt geleverd in plastic flacons met plastic kindveilige deksels/deksels. Iedere fles bevat 144 gram poeder en wordt geleverd met een 1 grams maatschepje (wit) en een 5 grams maatschepje (blauw).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

VIRACEPT 250 mg filmomhulde tabletten Nelfinavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Wat is Viracept

Viracept bevat een geneesmiddel genaamd nelfinavir, die een 'proteaseremmer' is. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die 'anti-retrovirale middelen' genoemd worden.

Waarvoor wordt Viracept gebruikt

Viracept wordt gebruikt samen met andere 'anti-retrovirale' geneesmiddelen om:

- Het Humane Immunodeficiëntie Virus (HIV) tegen te werken. Het helpt om het aantal HIV-deeltjes in uw bloed te verminderen.
- Het aantal te verhogen van bepaalde cellen in uw bloed die helpen om infecties tegen te gaan. Dit zijn CD4 wittebloedcellen. Deze cellen worden in het bijzonder in aantal verminderd als u een HIV infectie heeft. Dit kan leiden tot een toegenomen risico van vele soorten infecties.

Viracept kan een HIV infectie niet genezen. Het is mogelijk dat u infecties of andere ziektes blijft krijgen door uw HIV. De behandeling met Viracept voorkomt niet dat u HIV overbrengt op anderen door contact met bloed of door seksueel contact. U moet dus geschikte maatregelen blijven nemen tijdens uw behandeling met Viracept om te voorkomen dat u het virus overbrengt op anderen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U gebruikt een van de geneesmiddelen die genoemd worden in het eerste deel van rubriek 2: 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?', 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.

Neem Viracept niet in als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u nierproblemen heeft.
- als u suikerziekte (diabetes) heeft.
- als u een zeldzaam erfelijk probleem met uw bloed heeft, die 'hemofilie' (bloederziekte) heet.
- als u een leverziekte heeft die veroorzaakt is door hepatitis B of C. Uw arts kan regelmatige bloedtesten willen laten uitvoeren.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, praat erover met uw arts of apotheker voordat u Viracept gebruikt.

Patiënten met een leverziekte

Patiënten met chronische hepatitis B of C, die worden behandeld met antiretrovirale middelen, hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Er kunnen bloedtesten nodig zijn om de leverfunctie te controleren. Raadpleeg uw arts als u een leverziekte heeft, of heeft gehad.

Lichaamsvet

Antiretrovirale combinatietherapie kan de lichaamsvorm veranderen als gevolg van een veranderde vetverdeling. Dat kan onder meer zijn door verlies van vet uit benen, armen en het gezicht, vetophoping in de buik en andere inwendige organen, borstvergroting en vetknobbels in de nek ('buffalo hump'). De oorzaak en langetermijneffecten van deze verschijnselen zijn op dit moment onbekend. Neem contact op met uw arts als u veranderingen in lichaamsvet opmerkt.

Tekenen van voorgaande infecties

Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van het immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is tegen infecties te vechten die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.

Botziekte (osteonecrose)

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Tekenen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Viracept nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is omdat Viracept de werking van bepaalde geneesmiddelen kan beïnvloeden. Ook kunnen andere geneesmiddelen de werking van Viracept beïnvloeden.

Neem Viracept niet in en vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen die gemaakt zijn van ergot, zoals cabergoline, ergotamine of lisuride (voor de ziekte van Parkinson of migraine)
- Kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten (voor depressie of om uw stemming te verbeteren)
- Rifampicine (voor tuberculose).
- Terfenadine of astemizol (voor allergieën)
- Pimozide (voor psychiatrische problemen)
- Amiodaron of kinidine (voor hartritmestoornissen)
- Fenobarbital of carbamazepine (voor toevallen of epilepsie)

- Triazolam of oraal midazolam (voor angst en/of slaapproblemen)
- Cisapride (voor brandend maagzuur of problemen met de spijsvertering)
- Omeprazol (voor maag- en darmzweren)
- Alfuzosine (voor goedaardige prostaathyperplasie)
- Sildenafil (voor pulmonale arteriële hypertensie)
- Simvastatine of lovastatine (om de hoeveelheid cholesterol in het bloed te verlagen)

Neem Viracept niet in en vertel het uw arts of apotheker als een van de bovenstaande op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, praat erover met uw arts of apotheker voordat u Viracept inneemt.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Andere geneesmiddelen voor HIV-infectie, zoals ritonavir, indinavir, saquinavir en delavirdine, amprenavir, efavirenz of nevirapine.
- De anticonceptiepil ('de pil'). Viracept kan de werking van de pil tegengaan, en dus moet u andere anticonceptiemaatregelen (bijvoorbeeld condooms) gebruiken tijdens uw Viracept behandeling.
- Calciumkanaalblokkeerders zoals bepridil (voor hartaandoeningen).
- Immunosuppressiva zoals tacrolimus en ciclosporine.
- Geneesmiddelen die maagzuur verminderen zoals lansoprazol.
- Fluticason (voor hooikoorts).
- Fenytoïne (voor toevallen of epilepsie).
- Methadon (voor drugsverslaving).
- Sildenafil (voor het krijgen of houden van een erectie).
- Tadalafil (voor pulmonale arteriële hypertensie of voor het krijgen of houden van een erectie)
- Vardenafil (voor pulmonale arteriële hypertensie of voor het krijgen of houden van een erectie)
- Ketoconazol, itraconazol of fluconazol (voor schimmelinfecties).
- Rifabutine, erytromycine of claritromycine (voor bacteriële infecties).
- Midazolam toegediend via een injectie of diazepam (voor angst of slaapproblemen).
- Fluoxetine, paroxetine, imipramine, amitriptyline of trazodon (voor depressie).
- Atorvastatine of andere statines (om de hoeveelheid cholesterol in het bloed te verlagen)
- Salmeterol (voor astma of chronisch obstructieve longziekte (COPD))
- Warfarine (voor het verlagen van de kans op bloedpropjes in uw lichaam)
- Colchicine (voor jichtaanvallen of Mediterrane koorts)
- Bosentan (voor pulmonale arteriële hypertensie)

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is of als u het niet zeker weet, praat erover met uw arts of apotheker voordat u Viracept inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem Viracept in met een maaltijd. Dit helpt uw lichaam om de volledige werking van Viracept te krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.
- Geef geen borstvoeding tijdens uw behandeling met Viracept, omdat de HIV overgebracht kan worden op de baby.
- Viracept kan de werking van de anticonceptiepil ('de pil') tegengaan, en dus moet u andere anticonceptiemaatregelen (bijvoorbeeld condooms) gebruiken tijdens uw Viracept behandeling.
- Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Viracept invloed zal hebben op uw vermogen om auto te rijden of gereedschap of machines te bedienen.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De gebruikelijke doseringen worden hieronder beschreven. Volg deze gebruiksaanwijzingen nauwkeurig op om de werking van Viracept volledig te benutten.

Viracept tabletten moeten via de mond ingenomen worden. Zij moeten heel doorgeslikt worden en bij de maaltijd worden ingenomen. Voor volwassenen en kinderen die niet in staat zijn tabletten te slikken, kunnen Viracept tabletten worden opgelost in water en ingenomen worden als volgt:

- Doe de tabletten in een half glas water en roer met een lepel
- Als de tablet opgelost is, meng de troebele, blauwachtige vloeistof goeden drink deze meteen op
- Spoel het glas schoon met een half glas water en drink het op om er zeker van te zijn dat de volledige dosis wordt ingenomen.

Zure voeding of sap (zoals sinaasappelsap, appelsap of appelmoes) wordt niet geadviseerd om in te nemen samen met Viracept omdat de combinatie mogelijk leidt tot een bittere smaak.

Als alternatief kan Viracept 50 mg/g poeder voor oraal gebruik ingenomen worden in plaats van de tabletten. Als u liever de poeder inneemt, raadpleeg de bijsluiter van Viracept 50 mg/g poeder voor oraal gebruik.

Inname van dit geneesmiddel

- **Neem Viracept in met een maaltijd. Dit helpt uw lichaam om de volledige werking van Viracept te krijgen.**
- Neem alle doses elke dag in op het juiste tijdstip. Dit helpt om uw geneesmiddel zo goed mogelijk te laten werken.
- Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel voordat u dit met uw arts besproken heeft.

Hoeveel u moet innemen

Volwassenen en kinderen ouder dan 13 jaar

Viracept tabletten kunnen twee maal per dag of driemaal per dag tijdens een maaltijd worden ingenomen. De gebruikelijke doseringen staan vermeld in tabel 1 hieronder.

Tabel 1

Dosis voor volwassenen en kinderen ouder dan 13 jaar		
Hoe vaak u het inneemt	Aantal tabletten	Hoeveel u elke keer inneemt (in milligram)
Twee keer per dag	5	1250 mg
Drie keer per dag	3	750 mg

Kinderen in de leeftijd van 3 tot 13 jaar

Voor kinderen in de leeftijd van 3 tot 13 jaar, is de aanbevolen dosering van Viracept tabletten gebaseerd op lichaamsgewicht. Controleer nauwkeurige gewichtstoename van uw kind om er zeker van te zijn dat de juiste dagelijkse dosering wordt toegediend.

- Als uw kind 18 kg of meer weegt, kunt u de tabletten 2 of 3 keer per dag toedienen.
- Als uw kind 18 kg of minder weegt, moet u de tabletten drie keer per dag toedienen.

De verschillende doseringen zijn weergegeven in aparte tabellen hieronder.

- **Tabel 2:** als u het geneesmiddel **twee keer per dag** toedient (voor kinderen die 18 kg of meer wegen), dan geeft u elke keer 50-55 mg nelfinavir voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- **Tabel 3:** als u het geneesmiddel **drie keer per dag** toedient, dan geeft u elke keer 25-35 mg nelfinavir voor elke kilogram lichaamsgewicht, **behalve voor kinderen met een gewicht van 10,5 tot 12 kg, van 12 tot 14 kg en van 18 tot 22 kg**. Deze kinderen zullen bij elke maaltijd een verschillend aantal tabletten krijgen. In de tabel is ook het aanbevolen totaal aantal Viracept tabletten die kinderen elke dag toegediend krijgen op basis van lichaamsgewicht, vermeld.

Tabel 2

Dosis tweemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot 13 jaar die meer dan 18 kg wegen	
Lichaamsgewicht van uw kind	Aantal tabletten
18 t/m 22 kg	4
meer dan 22 kg	5

Tabel 3

Dosis driemaal daags toe te dienen aan kinderen van 3 tot 13 jaar die meer dan 7.5 kg wegen				
Lichaamsgewicht van uw kind	Aanbevolen aantal tabletten toe te dienen bij elke maaltijd			Totaal aantal tabletten per dag
	Aantal tabletten bij ontbijt	Aantal tabletten bij lunch	Aantal tabletten bij avondeten	
7.5 tot 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 tot 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 tot 12 kg*	2	1	1	4
12 tot 14 kg*	2	1	2	5
14 tot 16 kg	2	2	2	6
16 tot 18 kg	2	2	2	6
18 tot 22 kg*	3	2	2	7
meer dan 22 kg	3	3	3	9

* Kinderen in deze gewichtsklassen krijgen een gelijk aantal tabletten tijdens de dag. Uw arts dient het aantal HIV-deeltjes en CD4 witte bloedcellen bij te houden in het bloed van uw kind om er zeker van te zijn dat het medicijn zo goed mogelijk werkt.

Het is erg belangrijk dat het juiste aantal tabletten wordt ingenomen bij elke dosis. U moet uw kind controleren om er zeker van te zijn dat uw kind, voor elke gewichtsklasse, het aanbevolen aantal tabletten krijgt bij elke dosis tijdens een maaltijd.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Viracept neemt dan u zou moeten, neem dan contact op met een arts of apotheker, of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de geneesmiddelverpakking mee. Naast andere verschijnselen, kunnen hele hoge doses van Viracept problemen met uw hartritmestoornissen veroorzaken.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeet een dosis in te nemen, neem het in zodra u er aan denkt.

- Indien het bijna tijd is om de volgende dosis in te nemen, sla de gemiste dosis over.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis te compenseren.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel voordat u dit met uw arts besproken heeft. Neem alle doses elke dag in op de juiste tijdstippen. Dit helpt om uw geneesmiddel zo goed mogelijk te laten werken.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Viracept bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel.

Neem direct contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- **Allergische reacties.** De tekenen zijn o.a. moeite met ademen, koorts, jeuk, gezwollen gezicht en huiduitslag die soms tot blaasjes kan leiden.
- **Toegenomen bloeding als u hemofilie hebt.** Als u hemofilie type A of B hebt, kunnen in zeldzame gevallen uw bloedingen toenemen.
- **Botziekte (osteonecrose).** De tekenen zijn o.a. stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botraandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot).
- **Infectie.** Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV infectie die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voortgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is tegen infecties te vechten die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.

Als u een van de bovenstaande bijwerkingen opmerkt, neem dan direct contact op met uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen, waarbij u contact dient op te nemen met uw arts

Als u een van de hieronder genoemde bijwerkingen krijgt, of als u bijwerkingen opmerkt die niet in deze bijsluiter genoemd worden, vertel dit aan uw arts.

Zeer vaak voorkomend (bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Diarree.

Vaak voorkomend (bij minder dan 1 op de 10 mensen):

- Huiduitslag.
- Windrigheid.
- Gevoel van misselijkheid.
- Lage aantallen van een bepaald type witte bloedcellen die infecties bestrijden (neutrofielen).
- Abnormale resultaten van bloedtesten die de werking van uw lever of spierweefsel meten

Soms voorkomend (bij minder dan 1 op de 100 mensen):

- Misselijkheid.
- Ontsteking van de alvleesklier. De tekenen zijn o.a. ernstige pijn in uw buik die naar uw rug uitspreidt.

- Antiretrovirale combinatietherapie kan de lichaamsvorm veranderen als gevolg van een veranderde vetverdeling. Dat kan onder meer zijn door verlies van vet uit benen, armen en het gezicht, vetophoping in de buik en andere inwendige organen, borstvergroting en vetknobbels in de nek ('buffalo hump'). De oorzaak en langetermijneffecten van deze verschijnselen zijn op dit moment onbekend.

Zelden voorkomend (bij minder dan 1 op de 1000 mensen):

- Gele huid of ogen. Dit kunnen tekenen zijn van een probleem met uw lever zoals hepatitis of geelzucht
- Een ernstige vorm van huiduitslag (erythema multiforme).
- Een opgezet buik.
- Hoge bloedsuiker (suikerziekte) of verergering van suikerziekte.
- Er zijn zelden meldingen van pijn, drukpijn of zwakte van spieren, vooral in combinatie met antiretrovirale behandeling, waaronder proteaseremmers en nucleoside-analoga. In zeldzame gevallen waren deze spieraandoeningen ernstig en veroorzaakten ze afbraak van spieren (rhabdomyolyse).

Andere bijwerkingen die gemeld zijn:

- Antiretrovirale combinatietherapie kan ook leiden tot een hogere concentratie melkzuur en suiker in het bloed, hyperlipidemie (verhoogde vetconcentratie in het bloed) en verminderde gevoeligheid voor insuline.
- Lage aantallen rode bloedcellen (anemie).
- Longonsteking.
- Gevallen van suikerziekte of verhoogd suikergehalte in het bloed zijn gemeld bij patiënten die deze behandeling of een andere proteaseremmer kregen.

Bijwerkingen bij kinderen

Ongeveer 400 kinderen (in de leeftijd van 0 tot 13 jaar) hebben Viracept ontvangen tijdens klinische studies. De bijwerkingen die werden gezien bij kinderen zijn gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij volwassenen. De meest gemelde bijwerking bij kinderen is diarree. De bijwerkingen hebben slechts zelden geresulteerd in het beëindigen van het gebruik van Viracept.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren bij v.l. 30°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nelfinavir. Elke tablet bevat 250 mg nelfinavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn calciumsilicaat, crospovidon, magnesiumstearaat, indigokarmijn (E132) in poedervorm, hypromellose en glyceroltriacetaat.

Hoe ziet Viracept er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Viracept filmomhulde tabletten worden geleverd in plastic flacons met plastic kindveilige deksels. Elke flacon bevat 270 of 300 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(see United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 -6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.