

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VIRACEPT 50 mg/g pó oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O frasco contém 144 g de pó oral. Cada grama de pó oral contém mesilato de nelfinavir correspondente a 50 mg de nelfinavir.

Excipientes:

- Contém palmitato de sacarose: 10,0 mg por grama de pó oral. 10,0 mg de palmitato de sacarose, o qual é um éster, corresponde teoricamente a um máximo de 5,9 mg de sacarose, quando hidrolizado totalmente.
- Contém aspartamo (E951): 20,0 mg de aspartamo por grama de pó oral.
- Contém potássio: 50,0 mg de fosfato de potássio dibásico corresponde a 22,5 mg de potássio por grama de pó oral.

Ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó oral.

Pó amorfo branco a quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VIRACEPT está indicado no tratamento combinado antirretroviral de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 3 anos, infectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

A escolha do nelfinavir em doentes com experiência de tratamento com inibidores da protease (IPs) deve basear-se nos testes individuais de resistência viral e na história do tratamento.

Ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com VIRACEPT deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

VIRACEPT é administrado oralmente e deve ser sempre ingerido com alimentos (ver secção 5.2).

Doentes com mais de 13 anos: VIRACEPT 250 mg comprimidos está recomendado para adultos e crianças mais velhas (ver o Resumo das Características do Medicamento referente ao VIRACEPT 250 mg comprimidos). A dose recomendada de VIRACEPT 50 mg/g pó oral é de **1250 mg duas vezes por dia (BID) ou 750 mg, três vezes por dia (TID)**, para doentes que não consigam tomar os comprimidos. Todos os doentes com mais de 13 anos devem tomar **ou** 5 colheres de 5 gramas (colher azul), duas vezes por dia **ou** 3 colheres de 5 gramas (colher azul), três vezes por dia. A eficácia do regime posológico BID (duas vezes por dia) *versus* o regime posológico TID (três vezes por dia) foi primeiro avaliada em doentes *naïves* aos IPs (ver secção 5.1).

Doentes com idades entre 3 e 13 anos: para crianças, a dose inicial recomendada é de **50-55 mg/kg, duas vezes por dia (BID)** ou de **25-35 mg/kg de peso corporal por toma**, no caso da administração **três vezes por dia (TID)**. Para crianças capazes de tomar comprimidos pode administrar-se VIRACEPT comprimidos em vez do pó oral (ver o Resumo das Características do Medicamento referente ao VIRACEPT comprimidos).

A dose recomendada de VIRACEPT pó oral, a ser administrada **duas vezes por dia, a crianças com idade entre 3 e 13 anos, utilizando uma combinação das colheres de 1 grama (colher branca) e de 5 gramas (colher azul)** deverá ser feita conforme a seguinte tabela. O médico deverá aconselhar o doente a usar o cabo da colher que não está no momento a ser utilizada para nivelar a quantidade de pó na colher que está a utilizar como medida.

Dose a administrar, duas vezes por dia, a crianças com idade entre os 3 e 13 anos				
<u>Peso corporal do doente em Kg</u>	<u>Colher azul</u> 5 gramas	<u>Colher branca</u> 1 grama	<u>Total de gramas de Pó por toma</u>	
7,5 a 8,5 kg	1	mais 3	8 g	
8,5 a 10,5 kg	2	-	10 g	
10,5 a 12 kg	2	mais 2	12 g	
12 a 14 kg	2	mais 4	14 g	
14 a 16 kg	3	mais 1	16 g	
16 a 18 kg	3	mais 3	18 g	
18 a 22 kg	4	mais 1	21 g	
acima de 22 kg	5	-	25 g	

A dose recomendada de VIRACEPT pó oral a ser administrada **três vezes por dia, a crianças com idade entre 3 e 13 anos, utilizando uma combinação das colheres de 1 grama (colher branca) e de 5 gramas (colher azul)** deverá ser feita conforme a seguinte tabela. O médico deverá aconselhar o doente a usar o cabo da colher que não está no momento a ser utilizada para nivelar a quantidade de pó na colher que está a utilizar como medida.

Dose a administrar, três vezes por dia, a crianças com idade entre os 3 e 13 anos				
<u>Peso corporal do doente em Kg</u>	<u>Colher azul</u> 5 gramas	<u>Colher branca</u> 1 grama	<u>Total de gramas de Pó por toma</u>	
7,5 a 8,5 kg	1	4	5 g	
8,5 a 10,5 kg	1	mais 1	6 g	
10,5 a 12 kg	1	mais 2	7 g	
12 a 14 kg	1	mais 3	8 g	
14 a 16 kg		2	10 g	
16 a 18 kg	2	mais 1	11 g	
18 a 22 kg	2	mais 3	13 g	
acima de 22 kg	3	-	15 g	

O pó oral pode ser misturado com uma pequena quantidade de água, leite, fórmula para lactentes, fórmula de soja para lactentes, leite de soja, suplementos dietéticos ou papas. Uma vez misturado, todo o conteúdo deve ser consumido de modo a administrar-se a dose total. Caso a mistura não seja

consumida imediatamente, esta deve ser conservada sob refrigeração, não devendo a conservação exceder 6 horas. Não se recomenda a combinação de VIRACEPT com alimentos ou sumos ácidos (por ex., sumo de laranja, sumo de maçã ou puré de maçã) porque a combinação pode apresentar um sabor amargo. VIRACEPT pó oral não deve ser reconstituído com água no seu recipiente de origem.

Compromisso renal e hepático: não existem dados específicos relativamente a doentes infetados com VIH e com compromisso renal e, por conseguinte, não se podem fazer recomendações posológicas específicas (ver secção 4.4). O nelfinavir é metabolizado e eliminado principalmente através do fígado. Não existem dados suficientes relativos a doentes com compromisso hepático e consequentemente não se podem fazer recomendações posológicas específicas (ver secção 5.2). Deve usar-se de prudência ao administrar VIRACEPT a doentes com compromisso hepático ou renal.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Administração conjunta com medicamentos com janela terapêutica estreita e que sejam substrato do CYP3A4 [por ex. com terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam administrado por via oral (para precauções sobre midazolam administrado por via parentérica, ver secção 4.5), derivados da ergotamina, lovastatina e sinvastatina, alufosina e sildenafil quando usados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (para uso de sildenafil e outros inibidores da FDE-5 em doentes com disfunção erétil, ver secção 4.5)].

Os indutores potentes do CYP3A (por exemplo rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) reduzem as concentrações plasmáticas do nelfinavir.

A co-administração com rifampicina é contra-indicada devido a uma redução da exposição ao nelfinavir.

Os médicos não devem utilizar indutores potentes do CYP3A4 em associação com Viracept e devem considerar a utilização de alternativas terapêuticas quando o doente está em tratamento com VIRACEPT (ver secção 4.5).

Produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) não podem ser utilizados durante o tratamento com nelfinavir, devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas do nelfinavir e perda do efeito terapêutico do nelfinavir (ver secção 4.5).

VIRACEPT não deve ser coadministrado com omeprazol devido à redução da exposição do nelfinavir e do seu metabolito ativo M8 (ter-*n*-butil hidroxi nelfinavir). A utilização concomitante de omeprazol e VIRACEPT pode originar perda de resposta virológica e possível resistência ao VIRACEPT (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados que VIRACEPT não constitui uma cura para a infeção por VIH, que podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH, e que VIRACEPT não demonstrou reduzir o risco de transmissão da doença por VIH através de contacto sexual ou de contaminação pelo sangue.

Síndrome de reconstituição imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doença hepática: A segurança e eficácia do nelfinavir não foram estabelecidas em doentes com doença hepática pré-existente significativa. Os doentes com hepatite crónica B ou C tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam um aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento. A utilização de nelfinavir em doentes com insuficiência hepática moderada não foi estudada. Na ausência destes estudos, deve usar-se de prudência, visto que podem ocorrer aumento dos níveis de nelfinavir e/ou aumento das enzimas hepáticas. Doentes com afeção hepática não devem receber colquicina com VIRACEPT.

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com infeção por VIH em fase de imunossupressão avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Compromisso renal: Uma vez que o nelfinavir se liga extensivamente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por hemodiálise ou diálise peritoneal. Por conseguinte, não são necessárias precauções especiais ou ajuste de dose nestes doentes. Doentes com compromisso renal não devem receber colquicina com VIRACEPT.

Diabetes mellitus e hiperglicémia: Em doentes tratados com IPs foram notificados novos casos de diabetes mellitus, de hiperglicémia, assim como o agravamento de diabetes mellitus pré-existente. Nalguns deles, a hiperglicémia foi grave e às vezes acompanhada de cetoacidose. Muitos doentes apresentavam situações clínicas concomitantes, algumas das quais exigiam tratamento com fármacos que têm sido associados ao desenvolvimento de diabetes ou de hiperglicémia.

Doentes com hemofilia: Em doentes hemofílicos dos tipos A e B tratados com IPs, foi reportado aumento de hemorragias, incluindo hematomas cutâneos e hemartroses, espontâneos. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos relatados, o tratamento com IPs foi continuado ou retomado depois de ter sido interrompido. Foi sugerida a existência de uma relação causal, embora o mecanismo de ação não tenha sido explicado. Os doentes hemofílicos devem, por isso, ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

Lipodistrofia: Em doentes com infeção pelo VIH, a terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia). Presentemente, desconhecem-se as consequências a longo prazo deste acontecimento. O conhecimento do mecanismo é incompleto. Coloca-se como hipótese a existência de uma relação entre a lipomatose visceral e os IPs e entre a lipodistrofia e os análogos nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs). Um risco mais elevado de lipodistrofia tem sido associado a fatores individuais como a idade avançada e a fatores farmacológicos como uma maior duração do tratamento antirretroviral e a alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição da gordura. Deve ter-se em consideração a determinação da lipídemia e da glicemia, em jejum. As alterações nos lípidos devem ser tratadas de uma forma clinicamente apropriada (ver secção 4.8).

Inibidores da FDE-5: recomenda-se precaução quando se prescrever sildenafil, tadalafil ou vardenafil para o tratamento da disfunção erétil em doentes a receber VIRACEPT. Com a coadministração de VIRACEPT e estes medicamentos prevê-se um aumento das suas concentrações o que pode dar origem a acontecimentos adversos associados, tais como hipotensão, síncope, alterações da visão e ereção prolongada (ver secção 4.5). O uso concomitante de sildenafil prescrito para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com VIRACEPT é contraindicado (ver secção 4.3).

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): os inibidores da HMG-CoA redutase podem interagir com os inibidores da protease e aumentar o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. O uso concomitante dos inibidores da protease com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado. Outros inibidores da HMG-CoA redutase podem também interagir com inibidores da protease e devem ser usados com precaução.

Excipientes: VIRACEPT pó oral contém aspartamo (E951) como edulcorante. O aspartamo é uma fonte de fenilalanina e, por isso, pode não ser adequado para indivíduos com fenilcetonúria.

VIRACEPT pó oral contém potássio.

VIRACEPT pó oral também contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Ver secção 2 e 6.1 para mais informações sobre os excipientes.

A administração conjunta de salmeterol com VIRACEPT não é recomendada. A combinação pode aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares adversos associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O nelfinavir é principalmente metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2C19 do citocromo P450 (ver secção 5.2). O nelfinavir é também um inibidor do CYP3A4. Com base nos resultados *in vitro*, é improvável que o nelfinavir, utilizado em concentrações terapêuticas, iniba outras isoformas do citocromo P450.

Associação com outros medicamentos: É aconselhável precaução sempre que VIRACEPT seja coadministrado com fármacos indutores ou inibidores e/ou substratos do CYP3A4; tais associações podem requerer um ajustamento de dose (ver também as secções 4.3 e 4.8).

Substratos do CYP3A4: A coadministração é contraindicada com os seguintes fármacos que são substrato do CYP3A4 e que têm janela terapêutica estreita: Terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, derivados da ergotamina, pimozida, midazolam oral, triazolam, alfazosina e sildenafil quando utilizados para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

Prevê-se que a coadministração de um IP com sildenafil aumente substancialmente a concentração deste e resulte num aumento dos acontecimentos adversos associados ao sildenafil, incluindo hipotensão, alterações da visão e priapismo.

Para outros substratos do CYP3A4 pode ser necessário reduzir a dose ou considerar uma alternativa (Tabela 1).

A coadministração de nelfinavir com propionato de fluticasona pode aumentar as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona. Considerar alternativas que não sejam metabolizadas pelo CYP3A4, como a beclometasona.

A utilização concomitante de trazodona e nelfinavir pode aumentar as concentrações plasmáticas da trazodona e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.

A coadministração de nelfinavir com sinvastatina ou lovastatina pode resultar em aumentos significativos das concentrações plasmáticas de sinvastatina e lovastatina e é contraindicada (ver secção 4.3). Considerar alternativas que não sejam substratos do CYP3A4 como a pravastatina ou a fluvastatina. Outros inibidores da HMG-CoA redutase podem também interagir com inibidores da protease e devem ser usados com precaução.

A administração conjunta de salmeterol com VIRACEPT não é recomendada. A combinação pode aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares adversos associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.

A administração conjunta de varfarina e VIRACEPT pode afetar as concentrações de varfarina. Recomenda-se que a relação internacional normalizada (RIN) seja monitorizada atentamente durante o tratamento com VIRACEPT, especialmente no início do tratamento.

Indutores de enzimas metabólicas: Os indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) podem reduzir as concentrações plasmáticas do nelfinavir e a sua coadministração é contraindicada (ver secção 4.3). Deve agir-se com precaução quando se coadministram outros fármacos indutores do CYP3A4. São previstas concentrações plasmáticas de midazolam significativamente mais elevadas quando o midazolam é administrado oralmente, portanto não deve ser coadministrado com nelfinavir. O midazolam parentérico deve de ser coadministrado numa unidade de cuidados intensivos para assegurar uma estreita monitorização clínica. Considerar o ajustamento de dose do midazolam se for administrada mais do que uma única dose (Tabela 1).

Inibidores de enzimas metabólicas: É expectável que a coadministração do nelfinavir com inibidores do CYP2C19 (por ex. fluconazol, fluoxetina, paroxetina, lansoprazol, imipramina, amitríptilina e diazepam) diminua a conversão do nelfinavir no seu principal metabolito ativo, o M8 (terc-butil hidroxí nelfinavir) com um aumento concomitante no nível plasmático do nelfinavir (ver secção 5.2). Os dados limitados obtidos nos ensaios clínicos, em doentes em tratamento com um ou mais destes fármacos e nelfinavir, indicaram que não é de esperar a ocorrência de efeitos clinicamente significativos na segurança e eficácia. No entanto, não se pode excluir essa possibilidade.

A tabela 1 ilustra as interações entre o nelfinavir e compostos selecionados que descrevem o impacto do nelfinavir na farmacocinética do composto coadministrado e o impacto dos outros fármacos na farmacocinética do nelfinavir.

Tabela 1: Interações e recomendações de dose com outros medicamentos

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
NRTIs		
		<u>Não</u> foram observadas interações clinicamente significativas entre o nelfinavir e os análogos nucleósidos. Presentemente, não existe evidência da eficácia inadequada da zidovudina no SNC que possa estar associada à pequena redução dos níveis plasmáticos da zidovudina quando esta é coadministrada com nelfinavir. Uma vez que se recomenda a administração da didanosina com o estômago vazio, VIRACEPT deve ser administrado (com alimentos) uma hora após ou mais de duas horas antes da didanosina.
Inibidores da protease		
Ritonavir 500 mg dose única (nelfinavir 750 mg tid 6 dias)	AUC do ritonavir ↔ Cmax do ritonavir ↔ As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.
Ritonavir 500 mg BID, 3 doses (nelfinavir 750 dose única)	As concentrações do ritonavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 152 %	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Ritonavir 100 mg ou 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administração matinal)	As concentrações do ritonavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 20% AUC do metabolito M8 ↑ 74%	Não existiram diferenças significativas quanto aos efeitos na AUC do nelfinavir e do M8 entre doses baixas de ritonavir (quer 100 mg ou 200 mg BID). A relevância clínica destas observações não foi estabelecida.
Ritonavir 100 mg ou 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administração noturna)	As concentrações do ritonavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 39 % AUC do metabolito M8 ↑ 86%	
Indinavir 800 mg dose única (nelfinavir 750 mg TID x 7 dias)	AUC do indinavir ↑ 51% Cmax do indinavir ↔ As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	A segurança da associação de indinavir + nelfinavir não foi estabelecida
Indinavir 800 mg de 8 em 8 horas x 7 dias (nelfinavir 750 mg dose única)	As concentrações do indinavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 83%	
Saquinavir 1200 mg dose única (nelfinavir 750 mg TID x 4 dias)	AUC do saquinavir ↑ 392% As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	
Saquinavir 1200 mg TID (nelfinavir 750 mg dose única)	As concentrações do saquinavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 30%	
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	AUC do amprenavir ↔ Cmin do amprenavir ↑ 189 % AUC do nelfinavir ↔	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.
Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC do efavirenz ↔ AUC do nelfinavir ↓ 20 %	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.
Delavirdina 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC da delavirdina ↓ 31 % AUC do nelfinavir ↑ 107 %	A segurança da associação não está estabelecida; associação não recomendada.
Nevirapina		Não é necessário ajuste de dose quando a nevirapina é administrada com nelfinavir.
Agentes anti-infecciosos		
Rifabutina 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC da rifabutina ↑ 207 % AUC do nelfinavir ↓ 32 %	É necessária uma redução da dose de rifabutina para 150 mg, uma vez por dia, quando o nelfinavir 750 mg, três vezes por dia ou 1250 mg duas vezes por dia e a rifabutina forem coadministrados.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Rifabutina 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC da rifabutina ↑ 83 % AUC do nelfinavir ↓ 23 %	É necessária uma redução da dose de rifabutina para 150 mg, uma vez por dia, quando o nelfinavir 750 mg, três vezes por dia ou 1250 mg duas vezes por dia e a rifabutina forem coadministrados.
Rifampicina 600 mg QD x 7 dias (Nelfinavir 750 mg de 8 em 8 horas x 5-6 dias)	As concentrações da rifampicina não foram determinadas AUC do nelfinavir ↓82%	A utilização concomitante da rifampicina e nelfinavir está contraindicada
Cetoconazol	As concentrações do cetoconazol não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑35%	A coadministração de nelfinavir de cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A, resultou no aumento de 35 % da AUC plasmática do nelfinavir. As alterações nas concentrações de nelfinavir não são consideradas clinicamente significativas, não sendo necessário o ajuste de dose quando o cetoconazol e o nelfinavir são coadministrados.
Contracetivos orais		
17 α-Etinil estradiol 35 µg QD x 15 dias (Nelfinavir 750 mg de 8 em 8 horas x 7 dias)	AUC do Etinil estradiol ↓47% As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	Os contracetivos com etinil estradiol não devem ser coadministrados com nelfinavir. Devem ser consideradas medidas de contraceção alternativas.
Noretindrona 0,4 mg QD x 15 dias (Nelfinavir 750 mg de 8 em 8 horas x 7 dias)	AUC da noretindrona ↓18% As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	Os contracetivos com noretindrona não devem ser coadministrados com nelfinavir. Devem ser consideradas medidas de contraceção alternativas.
Inibidores da HMG-CoA redutase (Estatinas)		
		Uma vez que concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a associação destes medicamentos com nelfinavir não está recomendada.
Sinvastatina ou lovastatina (Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC da sinvastatina ↑ 505 % AUC do nelfinavir ↔concentrações não determinadas	A associação de sinvastatina ou lovastatina e nelfinavir não está recomendada (ver contraindicação).
Atorvastatina 20 mg QD (Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC da atorvastatina ↑ 74 % AUC do nelfinavir não foi determinada	O metabolismo da atorvastatina é menos dependente do CYP3A4. Deve ser administrada a menor dose possível de atorvastatina quando esta é utilizada com nelfinavir.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina		O metabolismo da pravastatina e fluvastatina não é dependente da CYP3A4, não se esperando interações com nelfinavir. Caso o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase em associação com nelfinavir esteja indicado, a pravastatina e a fluvastatina são recomendadas. Também se pode administrar rosuvastatina com nelfinavir, mas os doentes devem ser monitorizados.
Anticonvulsivantes		
Fenitoína 300 mg QD x 7 dias (Nelfinavir 1250 mg bid x 14 dias)	AUC da fenitoína ↓29% Fenitoína livre ↓28%	Não se recomenda o ajuste de dose de nelfinavir. O nelfinavir pode levar à diminuição da AUC da fenitoína; por conseguinte, as concentrações da fenitoína devem ser monitorizadas durante a utilização concomitante com o nelfinavir.
Inibidores da bomba de prótons		
Omeprazol 20 mg bid x 4 dias administrado 30 minutos antes do nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg bid x 4 dias)	As concentrações do omeprazol não foram determinadas AUC do nelfinavir ↓36% Cmax do nelfinavir ↓37% Cmin do nelfinavir ↓39% AUC do metabólito M8 ↓92% Cmax do metabólito M8 ↓89% Cmin do metabólito M8 ↓75%	O omeprazol não deve ser coadministrado com o nelfinavir. A absorção do nelfinavir pode ser reduzida em situações em que o pH gástrico se encontra aumentado independentemente da causa. A coadministração do nelfinavir com omeprazol pode levar à perda de resposta virológica e por conseguinte, a utilização concomitante está contraindicada. Recomenda-se precaução quando o nelfinavir é coadministrado com outros inibidores da bomba de prótons.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Sedativos/Ansiolíticos		
Midazolam	Não foram realizados estudos de interação para a coadministração do nelfinavir com benzodiazepinas	O midazolam é extensamente metabolizado pelo CYP3A4. A coadministração de midazolam com nelfinavir pode causar um grande aumento da concentração desta benzodiazepina. Com base em informação referente a outros inibidores do CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam aumentem significativamente quando o midazolam é administrado por via oral. Por conseguinte, o nelfinavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral. Se o nelfinavir for coadministrado com midazolam administrado por via parentérica, a coadministração deverá ser feita numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou em local semelhante, de forma a garantir uma monitorização clínica rigorosa e gestão médica adequada, em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste de dose de midazolam, principalmente se se administrar mais do que uma dose única de midazolam.
Antagonistas do recetor H1, Agonistas do recetor 5-HT		
Terfenadina, astemizol, cisaprida	O nelfinavir aumenta as concentrações plasmáticas da terfenadina. É provável a ocorrência de interações similares com astemizol e cisaprida.	O nelfinavir não deve ser administrado simultaneamente com a terfenadina, astemizol e a cisaprida devido à possibilidade de ocorrerem arritmias cardíacas graves e/ou com perigo de vida.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Antagonistas dos receptores da endotelina		
Bosentano	Não estudados. O uso concomitante de bosentano e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do bosentano.	Quando administrado concomitantemente com nelfinavir, a tolerabilidade do doente ao bosentano deve ser monitorizada.
Analgésicos		
Metadona 80 mg ± 21 mg uma vez/dia > 1 mês (Nelfinavir 1250 mg bid x 8 dias)	AUC da metadona ↓ 47%	Neste estudo nenhum dos indivíduos apresentou sintomas de privação; No entanto, devido às alterações farmacocinéticas, deve-se esperar que alguns doentes que tomam esta associação possam sentir sintomas de privação e necessitem de uma dose maior de metadona. A AUC da metadona pode ficar diminuída quando esta é coadministrada com o nelfinavir; por conseguinte, uma dose maior de metadona pode ser necessária durante a utilização concomitante com o nelfinavir.
Esteróide nasal/inalado		
Fluticasona	Fluticasona ↑	A utilização concomitante de propionato de fluticasona e VIRACEPT pode aumentar as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona. Utilizar com precaução. Considerar alternativas ao uso de propionato de fluticasona que não sejam metabolizadas pelo CYP3A4, tais como a beclometasona, particularmente na utilização a longo-prazo.
Antidepressivos		
Trazodona	Trazodona ↑	A utilização concomitante de trazodona e VIRACEPT pode aumentar as concentrações plasmáticas da trazodona. A combinação deve ser utilizada com precaução e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.
Inibidores FDE-5 para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP)		
Tadalafil	Não estudados. O uso concomitante de tadalafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do tadalafil.	Não é recomendada a coadministração de tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com VIRACEPT
Sildenafil	Não estudados. O uso concomitante de sildenafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do sildenafil.	Sildenafil é contraindicado quando coadministrado com VIRACEPT (ver contraindicações)

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
<i>Inibidores FDE-5 para o tratamento da disfunção erétil(DE)</i>		
Tadalafil	Não estudados. O uso concomitante de tadalafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do tadalafil.	Utilizar com uma maior monitorização dos acontecimentos adversos associados ao aumento da exposição ao tadalafil.
Sildenafil	Não estudados. O uso concomitante de sildenafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do sildenafil.	Dose inicial de sildenafil não excedendo 25 mg em 48 horas. Utilizar com mais monitorização dos acontecimentos adversos associados ao aumento da exposição ao sildenafil.
Vardenafil	Não estudados. O uso concomitante de vardenafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do vardenafil.	Utilizar com mais monitorização dos acontecimentos adversos associados ao aumento da exposição ao vardenafil.
<i>Preparações para o tratamento da gota</i>		
Colquicina	Não estudados. O uso concomitante de colquicina e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos da colquicina.	Recomenda-se reduzir a dose de colquicina ou interromper o tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal se for requerido tratamento com nelfinavir. Doentes com afeção renal ou hepática não devem receber colquicina com nelfinavir (ver secção 4.4).
<i>Produtos à base de plantas</i>		
Hipericão	Os níveis plasmáticos do nelfinavir podem ser reduzidos pela utilização concomitante de preparações de plantas medicinais com hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). Isto deve-se à indução das enzimas que metabolizam os fármacos e/ou das proteínas de transporte por parte do hipericão.	As preparações de plantas medicinais contendo hipericão não devem ser usadas concomitantemente com o nelfinavir. Se o doente estiver a tomar hipericão, deve parar-se a sua administração e verificar os níveis da carga viral e, se possível, os níveis de nelfinavir. Os níveis de nelfinavir podem aumentar depois da retirada do hipericão, podendo ser necessário o ajuste da dose do nelfinavir. O efeito indutor do hipericão pode persistir até, pelo menos, 2 semanas após a suspensão do tratamento.

↑ Indica aumento, ↓ indica diminuição, ↔ indica alteração mínima (< 10 %)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

No decurso dos estudos de toxicidade sobre a reprodução, realizados em ratos, não se observaram reações adversas relacionadas com o tratamento, com doses que originam uma exposição sistémica comparável à observada com a dose clínica. A experiência clínica com mulheres grávidas é limitada. VIRACEPT só deverá ser administrado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem os possíveis riscos para o feto.

Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus bebés em circunstância alguma, a fim de evitar a transmissão do VIH. Estudos realizados em ratos fêmeas lactantes demonstraram que o nelfinavir é excretado no leite. Não existem dados disponíveis sobre a excreção do nelfinavir no leite humano. As mães devem ser informadas para suspender a amamentação se estiverem a tomar VIRACEPT.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VIRACEPT sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do VIRACEPT 250 mg comprimidos foi estudada em ensaios clínicos controlados com mais de 1300 doentes. A maioria dos doentes destes estudos recebeu uma dose de 750 mg, três vezes por dia, em monoterapia ou em associação com análogos nucleósidos ou 1250 mg, duas vezes por dia, em associação com análogos nucleósidos. Os seguintes acontecimentos adversos com pelo menos uma relação possível com o nelfinavir (isto é reações adversas) foram notificadas muito frequentemente: diarreia, náuseas e erupções cutâneas. Dentro de cada frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com nelfinavir

As reações adversas ocorridas nos estudos clínicos encontram-se resumidas na Tabela 2. A lista também inclui as anomalias laboratoriais relevantes que foram observadas com o nelfinavir (às 48 semanas).

Tabela 2: Incidência das reações adversas e anomalias laboratoriais relevantes dos estudos de fase II e III. (Muito frequentes ($\geq 10\%$); frequentes ($\geq 1\%$ e $< 10\%$))

Sistema de órgão Frequência da Reação	Reações adversas	
	Graus 3&4	Todos os graus
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Muito frequentes		Diarreia
Frequentes		Náuseas, flatulência,
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		
Frequentes		Erupções cutâneas
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		
Frequentes		Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, neutropenia, creatinina fosfoquinase sanguínea aumentada, número de neutrófilos diminuído

Crianças e recém-nascidos:

Um total aproximado de 400 doentes recebeu nelfinavir nos ensaios clínicos pediátricos (Estudos 524, 556, PACTG 377/725 e PENTA-7) até 96 semanas. O perfil de reações adversas observado durante os ensaios clínicos pediátricos foi similar ao dos adultos. A diarreia foi o acontecimento adverso mais frequentemente notificado em crianças. A anomalia laboratorial mais frequentemente observada foi a neutropenia/leucopenia. Durante estes ensaios, menos de 13% dos doentes interromperam o tratamento devido a acontecimentos adversos.

Experiência pós-comercialização com o nelfinavir

Encontram-se resumidas abaixo as reações adversas graves e não-graves provenientes das notificações espontâneas pós-comercialização (onde o nelfinavir foi o único inibidor da protease tomado ou em combinação com outra terapêutica antirretroviral), não mencionadas previamente na secção 4.8 e para

as quais, uma relação causal com o nelfinavir não pode ser excluída. A frequência das reações adversas não se encontra confirmada, uma vez que estes dados provêm do sistema de notificação espontânea.

Doenças do sistema imunitário:

Pouco frequentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reações de hipersensibilidade incluindo broncospasmo, febre, prurido, edema facial e erupções cutâneas (maculopapular ou bulhosa).

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes - raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): a terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada a redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia adquirida), em doentes com infeção por VIH, incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, acumulação de gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação dorsocervical de gordura (lipo-hipertrofia do inchaço de búfalo).

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): novos casos de diabetes mellitus ou exacerbação de casos de diabetes mellitus existentes.

Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vómitos, pancreatite/amilase sanguínea aumentada.

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensão abdominal;

Afeções hepatobiliares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatite, alterações nas enzimas hepáticas e icterícia quando o nelfinavir é utilizado em associação com outros fármacos antirretrovirais.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): creatinina fosfoquinase sanguínea aumentada, mialgia, miosite e rabdomiólise foram notificados com IPs, particularmente em associação a análogos nucleósidos.

Vasculopatias:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): intensificação de hemorragia espontânea, em doentes com hemofilia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Muito raras ($\leq 0,01\%$), incluindo relatos isolados: eritema multiforme.

População pediátrica:

Encontram-se descritas abaixo as reações adversas adicionais que foram notificadas na experiência pós-comercialização. Uma vez que estes dados provêm do sistema de notificação espontânea, a frequência das reações adversas é desconhecida: hipertrigliceridemia, anemia, ácido láctico sanguíneo aumentado, pneumonia.

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

A terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada a alterações metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagem aguda com VIRACEPT no ser humano é limitada. Não existe nenhum antídoto específico para a sobredosagem de nelfinavir. Se for indicada, a eliminação de

nelfinavir não absorvido deve ser realizada por emese ou lavagem gástrica. Pode-se também recorrer à administração de carvão ativado para ajudar à eliminação do nelfinavir não absorvido. Dado que o nelfinavir se liga altamente às proteínas, é improvável que a diálise o elimine do sangue de um modo significativo.

A sobredosagem com nelfinavir pode teoricamente estar associada ao prolongamento do intervalo QT no ECG (ver secção 5.3). Assim, é necessária a monitorização de doentes com sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivírico de ação direta, código ATC: J05AE04.

Mecanismo de ação: a protease do VIH é uma enzima necessária à clivagem proteolítica dos precursores poliproteicos virais que origina cada uma das proteínas que se encontram no VIH 10/infecioso. A clivagem destas poliproteínas virais é essencial para a maturação do vírus infeccioso. O nelfinavir liga-se reversivelmente ao sítio ativo da protease do VIH e impede a clivagem das poliproteínas, resultando na formação de partículas virais imaturas, não infecciosas.

Atividade antivírica in vitro: a atividade antivírica do nelfinavir *in vitro* foi demonstrada em infeções agudas e crónicas pelo VIH em linhagens de células linfoblastóides, em linfócitos do sangue periférico e em monócitos/macrófagos. Verificou-se que o nelfinavir era ativo contra uma ampla gama de estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e da estirpe ROD de VIH-2. A CE₉₅ (concentração eficaz em 95 %) do nelfinavir oscilou entre 7 e 111 nM (média de 58 nM). O nelfinavir demonstrou efeitos aditivos a sinérgicos contra o VIH em associação com os inibidores da transcriptase reversa zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddi), zalcitabina (ddC) e estavudina (d4T), sem aumento da citotoxicidade.

Resistência: A evasão viral ao nelfinavir pode ocorrer através de mutações da protease viral nas posições aminoacídicas 30, 88 e 90.

In vitro: selecionaram-se isolados do VIH *in vitro*, com suscetibilidade reduzida ao nelfinavir. No âmbito de ensaios clínicos e por um período entre 2 a 82 semanas, os isolados do VIH obtidos em doentes selecionados e tratados com nelfinavir em monoterapia ou em associação com inibidores da transcriptase reversa, foram monitorizados em relação a alterações fenotípicas (N=19) e genotípicas (N=195, dos quais 157 eram avaliáveis). Em >10% dos doentes com isolados avaliáveis, detetaram-se uma ou mais mutações nas posições aminoacídicas 30, 35, 36, 46, 71, 77 e 88 da protease viral. Dos 19 doentes, em cujos isolados clínicos se realizaram ambas as análises fenotípica e genotípica, 9 isolados demonstraram suscetibilidade reduzida (5 a 93 vezes) ao nelfinavir, *in vitro*. Os isolados de todos os 9 doentes possuíam uma ou mais mutações no gene da protease viral. A posição aminoacídica 30 surgiu como o local de mutação mais frequente.

Resistência cruzada in vitro: isolados do VIH obtidos a partir de 5 doentes durante a terapêutica com nelfinavir mostraram, *in vitro*, uma diminuição de 5 a 93 vezes da suscetibilidade ao nelfinavir, em relação a isolados equivalentes na *baseline*, mas não demonstraram um decréscimo coincidente da suscetibilidade *in vitro* ao indinavir, ritonavir, saquinavir ou amprenavir. Pelo contrário, após terapêutica com ritonavir, 6 de 7 isolados clínicos com suscetibilidade diminuída ao ritonavir *in vitro* (8 a 113 vezes) relativamente à *baseline*, também mostraram suscetibilidade diminuída (5 a 40 vezes) ao nelfinavir *in vitro*. Um isolado do VIH obtido a partir de um doente em tratamento com saquinavir, demonstrou suscetibilidade diminuída ao saquinavir (7 vezes), mas não demonstrou uma diminuição coincidente da suscetibilidade ao nelfinavir. A resistência cruzada entre o nelfinavir e os inibidores da transcriptase reversa é pouco provável, uma vez que estão envolvidos alvos enzimáticos diferentes. Os isolados clínicos (N=5) com suscetibilidade diminuída à zidovudina, lamivudina ou nevirapina mantêm-se totalmente suscetíveis ao nelfinavir *in vitro*.

In vivo: A incidência global da mutação na posição D30N da protease viral, nos isolados avaliáveis (N=157) obtidos em doentes em tratamento com nelfinavir em monoterapia ou nelfinavir em associação com zidovudina e lamivudina ou estavudina, foi de 54,8 %. A incidência global de outras mutações associadas a resistência primária aos IPs foi de 9,6 % para a substituição L90M, sendo que não se observaram substituições nas posições 48, 82, e 84.

Dados de farmacodinâmica clínica: está descrito que o tratamento com nelfinavir, em monoterapia ou em terapêutica combinada com outros agentes antirretrovirais, reduz a carga viral e aumenta a contagem de células CD4 em doentes seropositivos para o VIH-1. A diminuição do ARN-VIH observada com nelfinavir em monoterapia, foi menos pronunciada e de menor duração. Os efeitos do nelfinavir (em monoterapia ou em terapêutica combinada com outros agentes antirretrovirais) sobre marcadores biológicos da atividade da doença, contagem de células CD4 e ARN viral, foram avaliados em vários estudos em que participaram doentes infetados pelo VIH-1.

A eficácia do regime de administração duas vezes por dia foi avaliada versus a do regime de administração três vezes por dia, com VIRACEPT 250 mg comprimidos, essencialmente em doentes *naïves* aos IPs. Um ensaio aberto, randomizado, comparou a supressão do ARN VIH com nelfinavir 1250 mg, duas vezes por dia *versus* nelfinavir 750 mg, três vezes por dia, em doentes *naïves* aos IPs também em tratamento com estavudina (30-40 mg, duas vezes por dia) e lamivudina (150 mg, duas vezes por dia).

Proporção de doentes com níveis de ARN VIH inferiores ao limite inferior de deteção (LOQ) (ensaio sensíveis e ultrasensíveis) à semana 48				
Ensaio	Análise	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	95 % CI
Sensível	Dados Observados	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)
Ultrasensível	Dados Observados	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= Última observação efetuada

ITT = Intenção de tratar

NC = F: não-completados = falhas

O regime posológico BID (duas vezes por dia) originou níveis máximos plasmáticos de nelfinavir com resultado estatístico significativamente mais elevado do que o regime posológico TID (três vezes por dia). Foram observadas pequenas diferenças sem significado estatístico noutros parâmetros farmacocinéticos sem tendência para um dos regimes se sobrepor ao outro. Apesar do estudo 542 ter demonstrado não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois regimes relativamente à eficácia numa população predominantemente *naïve* aos antirretrovirais, o significado destes dados numa população de doentes já tratada com antirretrovirais é desconhecida.

Num estudo clínico com 297 doentes seropositivos para o VIH-1 a receber zidovudina e lamivudina mais nelfinavir (duas doses diferentes) ou zidovudina e lamivudina isoladamente, a contagem média de células CD4, na *baseline*, foi de 288 células/mm³ e a média dos níveis plasmáticos do ARN VIH, na *baseline*, foi de 5,21 log¹⁰ cópias/ml (160,394 cópias/ml). O decréscimo médio do ARN VIH plasmático, utilizando o doseamento por PCR (< 400 cópias/ml), às 24 semanas foi de 2,33 log¹⁰ nos doentes a receber terapêutica combinada com o nelfinavir 750 mg, três vezes por dia, comparado com 1,34 log¹⁰ nos doentes a receber zidovudina e lamivudina em monoterapia. Às 24 semanas a percentagem de doentes cujos níveis plasmáticos de ARN VIH tinha decrescido para um valor abaixo do limite de deteção do ensaio (< 400 cópias/ml) era de 81 % e 8 % para os grupos tratados com nelfinavir 750 mg, três vezes por dia mais zidovudina e lamivudina ou zidovudina e lamivudina, respetivamente. A contagem média de células CD4 às 24 semanas aumentou de 150 e 95 células/mm³ para os grupos tratados com nelfinavir 750 mg três vezes por dia mais zidovudina e lamivudina ou zidovudina e lamivudina, respetivamente. Às 48 semanas, aproximadamente 75 % dos doentes tratados com nelfinavir 750 mg, três vezes por dia, mais zidovudina e lamivudina permaneceram abaixo do nível de deteção do ensaio (< 400 cópias/ml); neste grupo, o aumento da contagem média de células CD4 às 48 semanas foi de 198 células/mm³.

Não se observaram diferenças significativas na segurança e tolerabilidade entre os grupos com regime posológico duas vezes por dia e três vezes por dia, tendo ambos os braços apresentado a mesma proporção de doentes com acontecimentos adversos de qualquer intensidade, independentemente da relação com a medicação do ensaio.

Os níveis plasmáticos de alguns inibidores da protease do VIH-1, que são predominantemente metabolizados pelo CYP3A4, podem aumentar com a coadministração de ritonavir (inibidor deste metabolismo) em dose baixa. Para muitos dos inibidores da protease sujeitos a esta interação, o tratamento estabelecido recomenda a coadministração de ritonavir em dose-baixa (*boosting*), de forma a aumentar os níveis plasmáticos e otimizar a eficácia antiviral. Os níveis plasmáticos de nelfinavir, que é predominantemente metabolizado pelo CYP2C19 e apenas parcialmente pelo CYP3A4, não aumentam consideravelmente com a coadministração de ritonavir, pelo que o nelfinavir não requer a coadministração de ritonavir em dose-baixa. Dois estudos compararam a segurança e eficácia do nelfinavir não potenciado (*unboosted*) com inibidores da protease potenciados com ritonavir, ambos em associação com outros antirretrovirais.

O estudo M98-863 é um ensaio clínico aleatorizado, duplamente-cego, onde 653 doentes sem experiência terapêutica prévia com antirretrovirais foram tratados com lopinavir/ritonavir (400/100 mg, duas vezes por dia; n= 326) ou com nelfinavir (750 mg, três vezes por dia; n= 327), ambos em associação com lamivudina (150 mg, duas vezes por dia) e estavudina (40 mg, duas vezes por dia). A mediana do valor inicial de ARN-VIH1 foi de 4,98 log¹⁰ cópias/ml e 5,01 log¹⁰ cópias/ml para os grupos de tratamento com nelfinavir e lopinavir/ritonavir, respetivamente. Em ambos os grupos, a mediana do valor inicial da contagem de células CD₄ foi 232 células/mm³. Na semana 48, 63 % dos doentes tratados com nelfinavir e 75 % dos doentes tratados com lopinavir/ritonavir tinham ARN-VIH1 < 400 cópias/ml. Na mesma semana, 52 % dos doentes tratados com nelfinavir e 67 % dos doentes tratados com lopinavir/ritonavir tinham ARN-VIH1 < 50 cópias/ml (análise “intenção de tratar”; interrupção = falência). Na semana 48, o aumento médio da contagem de células CD₄, desde o início do estudo, foi de 195 células/mm³ e 207 células/mm³ nos grupos de tratamento de nelfinavir e lopinavir/ritonavir, respetivamente. Ao longo de 48 semanas de tratamento, uma proporção mais elevada e estatisticamente significativa de doentes no braço de lopinavir/ritonavir apresentavam ARN-VIH1 < 50 cópias/ml, comparando com o braço de nelfinavir.

O estudo APV3002 é um ensaio clínico aleatorizado, aberto, onde 649 doentes sem experiência terapêutica prévia com antirretrovirais e com doença avançada, fizeram tratamento com fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg, uma vez por dia; n=322) ou com nelfinavir (1250 mg, duas vezes por dia; n=327), ambos administrados com lamivudina (150 mg, duas vezes por dia) e abacavir, (300 mg, duas vezes por dia). Em ambos os grupos de tratamento, a mediana do valor inicial de ARN-HIV1 foi de 4,8 log¹⁰ cópias/ml. A mediana do valor inicial da contagem de células CD₄ foi 177 e 166 x10⁶ cel/l para o grupo de nelfinavir e fosamprenavir/ritonavir, respetivamente. Na semana 48, a não inferioridade foi demonstrada com 68 % dos doentes tratados com nelfinavir e 69 % dos doentes tratados com fosamprenavir/ritonavir com ARN-VIH1 plasmático < 400 cópias/ml; enquanto que 53 % dos doentes a tomar nelfinavir e 55 % dos doentes a tomar fosamprenavir/ritonavir apresentavam ARN-VIH-1 < 50 cópias/ml (análise “intenção de tratar”; *rebound*/suspensão = falência). Ao longo de 48 semanas, o aumento mediano do valor da contagem de células CD₄, desde o início do estudo, foi de 207 células/mm³ e de 203 células/mm³ no grupo de nelfinavir e de fosamprenavir/ritonavir, respetivamente. A falência virológica foi maior no grupo de nelfinavir (17 %) do que no grupo de fosamprenavir/ritonavir (7 %). A emergência de resistência decorrente do tratamento com análogos nucleósidos da transcriptase reversa (NRTI) foi significativamente menos frequente com fosamprenavir/ritonavir, comparando com nelfinavir (13 % versus 57 %; p< 0,001).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do nelfinavir foram avaliadas em voluntários sãos e em doentes infetados pelo VIH. Não foram observadas nenhuma diferença substanciais entre os voluntários sãos e os doentes infetados pelo VIH.

Absorção: depois da ingestão de doses orais únicas ou múltiplas de 500 a 750 mg (dois a três comprimidos de 250 mg) com alimentos, as concentrações plasmáticas máximas do nelfinavir foram, regra geral, atingidas em 2 a 4 horas.

Após doses múltiplas de 750 mg, administradas de 8 em 8 horas, durante 28 dias (estado estacionário), as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) foram de 3-4 µg/ml e as concentrações plasmáticas antes da dose seguinte (vale) foram de 1-3 µg/ml. Observou-se um aumento, superior ao proporcional à dose, nas concentrações plasmáticas de nelfinavir após doses únicas; contudo, o mesmo não foi observado após doses múltiplas.

Foi realizado um estudo farmacocinético com a duração de 28 dias em doentes infetados com VIH para comparar doses múltiplas de 1250 mg, duas vezes por dia (BID) com doses múltiplas de 750 mg, três vezes por dia (TID). Doentes a receber VIRACEPT duas vezes por dia (n=10) alcançaram a C_{max} de nelfinavir de $4,0 \pm 0,8$ µg/ml e os valores alcançados de manhã e à noite foram de $2,2 \pm 1,7$ µg/ml e $0,7 \pm 0,4$ µg/ml, respetivamente. Doentes a receber VIRACEPT três vezes por dia (n=11) alcançaram concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de nelfinavir de $3,0 \pm 1,6$ µg/ml e as concentrações alcançadas de manhã e à noite foram de $1,4 \pm 0,6$ µg/ml e de $1,0 \pm 0,5$ µg/ml, respetivamente. A diferença entre as concentrações alcançadas de manhã e à noite com os regimes "duas vezes por dia" e "três vezes por dia" foi também observada em voluntários saudáveis com administrações com intervalos precisos de 8 ou 12 horas.

A farmacocinética do nelfinavir é semelhante durante a administração duas vezes por dia ou três vezes por dia. Em doentes, a AUC_{0-24} do nelfinavir após administração de 1250 mg, duas vezes por dia, foi de $52,8 \pm 15,7$ µg.h/ml (n=10) e após administração de 750 mg, três vezes por dia, foi de $43,6 \pm 17,8$ µg.h/ml (n=11). A exposição ao fármaco mantém-se, pelo menos, 20 vezes superior à média IC_{95} no intervalo de dose de ambos os regimes. Não foi estabelecida a relevância clínica da relação de valores *in vitro* com a potência do fármaco e o resultado clínico.

Após administração de doses únicas observou-se um aumento superior ao proporcional à dose nas concentrações plasmáticas do nelfinavir. No entanto, isto não aconteceu após administração de doses múltiplas.

Não foi determinada a biodisponibilidade absoluta do VIRACEPT.

Efeito dos alimentos na absorção oral

Os alimentos aumentam a exposição ao nelfinavir e diminuem a variabilidade farmacocinética do nelfinavir comparativamente ao estado de jejum. Num estudo, voluntários saudáveis receberam uma dose única de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimidos de 250 mg) em jejum ou com alimentos (três refeições com diferentes teores calóricos e de gordura). Num segundo estudo, voluntários saudáveis receberam doses únicas de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos) em jejum ou com alimentos (duas refeições com diferente teor de gordura). Os resultados destes dois estudos estão descritos abaixo.

Aumento de AUC , C_{max} e T_{max} do nelfinavir com alimentos relativamente ao estado de jejum após administração de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Número de kcal	% de gordura	Número de indivíduos	Aumento do número de vezes da AUC	Aumento do número de vezes da C_{max}	Aumento da T_{max} (hr)
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

Aumento da AUC, C_{max} e T_{max} do nelfinavir com alimentos com baixo teor de gordura (20%) versus alimentos com elevado teor de gordura (50%) relativamente ao estado de jejum após 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Número de Kcal	% de gordura	Número de indivíduos	Aumento do número de vezes da AUC	Aumento do número de vezes da C _{max}	Aumento da T _{max} (hr)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

A exposição ao nelfinavir pode ser aumentada pelo aumento das calorias ou do teor em gordura das refeições tomadas com VIRACEPT.

Distribuição: O nelfinavir presente no soro encontra-se extensamente ligado às proteínas ($\geq 98\%$). Os volumes de distribuição estimados quer nos animais como nos seres humanos é de 2-7 l/kg. Estes valores excederam a quantidade total de água do organismo e sugerem uma penetração extensa do nelfinavir nos tecidos.

Metabolismo: Os estudos *in vitro* demonstraram que as múltiplas isoformas do citocromo P-450, incluindo o CYP3A, CYP2C19/C9 e o CYP2D6, são responsáveis pelo metabolismo do nelfinavir. Foram encontrados no plasma um metabolito oxidativo principal e vários secundários. O metabolito oxidativo principal, o M8 (terc-butil hidroxi nelfinavir) possui atividade antiviral *in vitro* igual à do fármaco original e a sua formação é catalisada pelo citocromo polimérico CYP2C19. A degradação posterior do M8 parece ser catalisada pelo CYP3A4. Em indivíduos com uma atividade normal do CYP2C19 normal, os níveis plasmáticos deste metabolito são aproximadamente 25 % da concentração total plasmática do nelfinavir. Nos doentes que são metabolizadores fracos relativamente ao CYP2C19 ou em doentes tratados concomitantemente com inibidores potentes do CYP2C19 (ver secção 4.5), espera-se um aumento dos níveis plasmáticos do nelfinavir. Enquanto os níveis de terc-butil hidroxi nelfinavir serão negligenciáveis ou não mensuráveis.

Eliminação: estimativas da *clearance* oral após ingestão de doses únicas (24-33 l/h) e de doses múltiplas (26-61 l/h) indicam que o nelfinavir é um fármaco com biodisponibilidade hepática média a elevada. A semivida terminal no plasma, na regra geral, de 3,5 a 5 horas. A maior parte (87 %) de uma dose oral de 750 mg de ¹⁴C-nelfinavir foi recuperada nas fezes; a radioatividade fecal total consistia em nelfinavir (22 %) e numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Foi recuperado apenas 1-2 % da dose na urina, sendo o nelfinavir inalterado o componente principal.

Farmacocinética em populações especiais

Crianças:

Em crianças com idade compreendida entre 2 e 13 anos, a *clearance* do nelfinavir é aproximadamente 2 a 3 vezes superior à verificada em adultos, com grande variabilidade interindividual. A administração de VIRACEPT pó oral ou comprimidos numa dose de aproximadamente 25-30 mg/kg, 3 vezes por dia, com alimentos atinge concentrações plasmáticas no estado estacionário que são semelhantes às atingidas em doentes adultos que tenham recebido uma dose de 750 mg, 3 vezes por dia.

A farmacocinética do nelfinavir foi investigada em 5 estudos com doentes pediátricos desde o nascimento até aos 13 anos de idade, que receberam VIRACEPT, quer três ou duas vezes por dia. Os regimes de dose e os valores da AUC₂₄ associados estão descritos abaixo.

Sumário da AUC₂₄ do nelfinavir no estado estacionário nos estudos pediátricos

Nº de protocolo	Regime de dose ¹	N ²	Idade	Alimentos tomados com Viracept	AUC ₂₄ (mg.hr/L) Média aritmética ± DP
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 anos	Pó com leite, fórmula para lactentes, papas ou água, como parte de uma refeição ligeira ou comprimido tomado com uma refeição ligeira	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 anos	Com alimentos	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 meses	Com leite	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 meses	Com leite	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 semanas	Pó com água, leite, fórmula para lactentes, fórmula de soja para lactentes, leite de soja ou suplementos dietéticos	44,1 ± 27,4
			1 semana		45,8 ± 32,1

¹ Dose específica do protocolo (intervalo de dose real)

² N: número de indivíduos com resultados farmacocinéticos avaliáveis

Os valores de C_{val} não estão descritos na tabela porque não estão disponíveis em todos os estudos

Estão também disponíveis dados farmacocinéticos de 86 doentes (idade dos 2 aos 12 anos) que receberam 25-35 mg/kg de VIRACEPT três vezes por dia (TID) no estudo AG1343-556. Os dados farmacocinéticos encontrados no estudo AG1343-556 apresentaram maior variabilidade comparativamente com os dados de outros estudos conduzidos na população pediátrica. A AUC₂₄ foi de 9 a 121 mg.hr/L, com intervalo de confiança a 95%.

De forma geral, a utilização de VIRACEPT na população pediátrica, está associada a uma elevada variabilidade da exposição ao fármaco. Desconhece-se a razão para esta elevada variabilidade, mas poderá ser devida à ingestão inconsistente de alimentos nos doentes pediátricos.

Idosos:

Não há dados disponíveis sobre os idosos.

Compromisso hepático:

A farmacocinética das doses múltiplas do nelfinavir não foi estudada em doentes com infeção por VIH e com compromisso hepático.

A farmacocinética do nelfinavir foi estudada após administração de dose única de 750 mg, em doentes com compromisso hepático e em voluntários saudáveis. Observou-se um aumento de 49-69 % na AUC do nelfinavir no grupo de doentes com compromisso hepático (Classes Child-Turcotte A a C) comparativamente com o grupo dos voluntários saudáveis. Tendo como base os resultados deste estudo, não se podem fazer recomendações de dose específicas para o nelfinavir.

Um segundo estudo avaliou a farmacocinética do nelfinavir no estado estacionário (1250 mg duas vezes ao dia durante 2 semanas) em indivíduos adultos seronegativos para o VIH e com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A; n=6) ou moderado (Child-Pugh B; n=6). Comparativamente com os indivíduos de controlo com função hepática normal, a AUC e a C_{max} do nelfinavir não foram

significativamente diferentes nos indivíduos com compromisso ligeiro, mas estavam aumentadas em 62% e 22%, respetivamente, nos indivíduos com compromisso hepático moderado. A farmacocinetica das doses múltiplas do nelfinavir não foi estudada em doentes com infeção por VIH e com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Durante estudos *in vitro*, inibiram-se canais de potássio cardíacos humanos clonados (hERG), através de concentrações elevadas de nelfinavir e do seu metabolito ativo M8. Os canais de potássio hERG foram inibidos em 20 % com concentrações de nelfinavir e M8 que são cerca de 4 - 5 vezes e 70 vezes superiores, respetivamente, ao valor médio dos níveis terapêuticos livres no Homem. Pelo contrário, não se observaram efeitos que sugiram o prolongamento do intervalo QT no ECG, em cães ou em tecido cardíaco isolado, com doses semelhantes. Desconhece-se a relevância clínica destes dados *in vitro*. Contudo, tendo como base dados obtidos a partir de fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, um bloqueio dos canais de potássio hERG > 20% pode ser clinicamente relevante. Desta forma, em casos de sobredosagem deve considerar-se o potencial para prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.9).

Toxicidade aguda e crónica: foram realizados estudos de toxicidade aguda e crónica no ratinho (500 mg/kg/dia), no rato (até 1000 mg/kg/dia) e no macaco (até 800 mg/kg/dia). Verificou-se, nos ratos, um aumento de peso do fígado e hipertrofia dose dependente das células foliculares da tiroide. Nos macacos foi observada uma perda de peso e um declínio físico geral, bem como sinais gerais de toxicidade gastrointestinal.

Mutagenicidade: estudos *in vitro* e *in vivo*, com e sem ativação metabólica, demonstraram que o nelfinavir não tem atividade mutagénica ou genotóxica.

Carcinogenicidade: Realizaram-se estudos de carcinogenicidade com a duração de 2 anos em ratinhos e ratos, com mesilato de nelfinavir oral. A administração de até 1000 mg/kg/dia no ratinho, não originou qualquer evidência de efeito oncogénico. A administração de 1000 mg/kg/dia no rato resultou num aumento da incidência de adenoma e carcinoma das células foliculares da tiroide, em relação aos controlos. As exposições sistémicas foram 3 a 4 vezes superiores às observadas no Homem, nas doses terapêuticas. A administração de 300 mg/kg/dia resultou num aumento da incidência de adenoma das células foliculares da tiroide. O tratamento crónico do rato com nelfinavir, demonstrou produzir efeitos consistentes com a indução enzimática, o que predispôs o rato mas não o Homem, a neoplasias da tiroide. A relevância desta evidência indica que é pouco provável que o nelfinavir seja carcinogénico no Homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

O pó oral contém:

- celulose microcristalina
- maltodextrina
- fosfato de potássio dibásico
- crospovidona
- hidroxipropilmetilcelulose
- aspartamo (E951)
- palmitato de sacarose
- aromatizantes naturais e artificiais

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com substâncias ácidas devido ao sabor (ver secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem. Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

VIRACEPT 50 mg/g pó oral é fornecido em frascos de plástico HDPE fechados com uma tampa de polipropileno revestida interiormente por polietileno, resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 144 gramas de pó oral e é fornecido com duas colheres-medida de polipropileno uma de 1 grama (branca) e outra de 5 gramas (azul).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Dentro da embalagem encontram-se duas colheres, uma branca de 1 grama e uma azul de 5 gramas.

1. Deverá nivelar o enchimento da colher em uso, utilizando o cabo da outra colher para retirar o pó a mais
2. misture o pó com água, leite, fórmula para lactentes, leite de soja, suplementos dietéticos ou papas
3. Não misture o pó com alimentos ou líquidos ácidos
4. Recomenda-se que o pó misturado nos meios descritos em 2 seja usado nas 6 horas que se seguem à mistura

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/054/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Data da primeira autorização: 22 de janeiro de 1998

Data da última renovação: 23 de janeiro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VIRACEPT 250 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de nelfinavir correspondente a 250 mg de nelfinavir.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película azuis e oblongos biconvexos

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VIRACEPT está indicado, no tratamento combinado antirretroviral de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 3 anos, infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

A escolha do nelfinavir em doentes com experiência de tratamento com inibidores da protease (IPs) deve basear-se nos testes individuais de resistência viral e na história do tratamento.

Ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com VIRACEPT deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

VIRACEPT é administrado por via oral, devendo ser sempre ingerido com alimentos (ver secção 5.2).

Doentes com mais de 13 anos: a dose recomendada de VIRACEPT 250 mg comprimidos revestidos por película é de **1250 mg (5 comprimidos), duas vezes por dia (BID) ou 750 mg (3 comprimidos), três vezes por dia (TID)** por via oral.

A eficácia do regime posológico BID (duas vezes por dia) *versus* o regime posológico TID (três vezes por dia) foi primeiro avaliada em doentes *naïves* aos IPs (ver secção 5.1.).

Doentes com 3 a 13 anos: para crianças, a dose inicial recomendada é de **50-55 mg/kg, duas vezes por dia (BID)** ou de **25-35 mg/kg de peso por dose, no caso da administração três vezes por dia (TID)**.

A dose recomendada de VIRACEPT comprimidos revestidos por película a ser administrada **duas vezes por dia a crianças de 3 a 13 anos**, é a seguinte:

Dose a administrar duas vezes por dia a crianças com idade entre 3 e 13 anos	
<u>Peso corporal do doente em kg</u>	<u>Número de comprimidos revestidos por película de VIRACEPT 250 mg por toma*</u>
18 a 22 Kg	4
Mais de 22 Kg	5

A dose recomendada de VIRACEPT comprimidos revestidos por película a ser administrada **três vezes por dia a crianças de 3 a 13 anos**, é indicada na tabela abaixo. **Crianças com pesos entre 10,5-12 Kg, 12-14 Kg e 18-22 Kg irão receber um número diferente de comprimidos com cada refeição.** A tabela fornece um esquema para assegurar que a dose diária total apropriada de Viracept, baseada no peso da criança, seja tomada todos os dias.

O médico deverá informar o prestador de cuidados para monitorizar cuidadosamente o aumento de peso da criança, para assegurar que seja tomada a dose diária total apropriada. Deve também informar o prestador de cuidados da importância da adesão às instruções posológicas e que o número apropriado de comprimidos deve ser tomado em cada dose com uma refeição.

Dose a administrar três vezes por dia a crianças com idades entre 3 e 13 anos				
Peso corporal do doente em kg	Número de comprimidos recomendado por cada refeição			Número total de comprimidos por dia
	Número de comprimidos ao pequeno-almoço	Número de comprimidos ao almoço	Número de comprimidos ao jantar	
7,5 to 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 to 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 to 12 kg*	2	1	1	4
12 to 14 kg*	2	1	2	5
14 to 16 kg	2	2	2	6
16 to 18 kg	2	2	2	6
18 to 22 kg*	3	2	2	7
Mais de 22 kg	3	3	3	9

*As crianças com estes pesos irão receber um número desigual de comprimidos durante o dia. As respostas virológica e imunológica devem ser monitorizadas para assegurar que estas crianças respondam ao tratamento.

Para doentes que sejam incapazes de engolir os comprimidos, VIRACEPT comprimidos pode ser disperso em meio copo de água agitando bem com uma colher. Uma vez disperso, o líquido turvo azulado deve ser misturado completamente e consumido imediatamente. O resíduo no copo deve ser enxaguado com meio copo de água e o líquido resultante engolido, para assegurar a ingestão completa da dose.

Não se recomenda a utilização de alimentos ou sumos ácidos (por ex. sumo de laranja, sumo de maçã ou compota de maçã) em conjunto com VIRACEPT, porque a combinação resultante pode ter um sabor ácido. A suspensão de VIRACEPT deve ser tomada com uma refeição.

O médico deve assegurar que o prestador de cuidados compreende a importância de monitorizar a adesão e o método apropriado de preparação e administração de VIRACEPT comprimidos às crianças de cada faixa etária.

Compromisso renal e hepático: não existem dados específicos relativamente a doentes infetados com VIH e com compromisso renal e, por conseguinte, não se podem fazer recomendações posológicas específicas (ver secção 4.4). O nelfinavir é metabolizado e eliminado principalmente através do fígado. Não existem dados suficientes relativos a doentes com compromisso hepático e consequentemente não se podem fazer recomendações posológicas específicas (ver secção 5.2). Deve usar-se de prudência ao administrar VIRACEPT a doentes com compromisso hepático ou renal.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A coadministração com medicamentos com janela terapêutica estreita e que sejam substrato do CYP3A4 [por ex. com terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimizida, triazolam, midazolam administrado por via oral (ver secção 4.5 para precauções sobre midazolam administrado por via parentérica), derivados da ergotamina, lovastatina e sinvastatina, alfuzosina e sildenafil quando usados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (para uso de sildenafil e outros inibidores da FDE-5 em doentes com disfunção erétil, ver secção 4.5)].

Os indutores potentes do CYP3A (por exemplo rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) reduzem as concentrações plasmáticas do nelfinavir.

A co-administração com rifampicina é contra-indicada devido a uma redução da exposição ao nelfinavir. Os médicos não devem utilizar indutores potentes do CYP3A4 em associação com Viracept e devem considerar a utilização de alternativas terapêuticas quando o doente está em tratamento com Viracept (ver secção 4.5).

Produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizados durante o tratamento com nelfinavir, devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas do nelfinavir e perda do efeito terapêutico (ver secção 4.5).

VIRACEPT não deve ser coadministrado com omeprazol devido à redução da exposição do nelfinavir e do seu metabolito ativo M8 (terc-butil hidroxi nelfinavir). A utilização concomitante de omeprazol e VIRACEPT pode originar perda de resposta virológica e possível resistência ao VIRACEPT (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados que VIRACEPT não constitui uma cura para a infeção por VIH, que podem continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH, e que VIRACEPT não demonstrou reduzir o risco de transmissão da doença por VIH através de contacto sexual ou de contaminação pelo sangue.

Síndrome de Reconstituição Imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doença hepática: A segurança e eficácia do nelfinavir não foram estabelecidas em doentes com doença hepática pré-existente significativa. Os doentes com hepatite crónica B ou C e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam um aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento. A utilização de nelfinavir em doentes com insuficiência hepática moderada não foi estudada. Na ausência destes estudos, deve usar-se de prudência, visto que podem ocorrer aumento dos níveis de nelfinavir e/ou aumento das enzimas hepáticas. Doentes com afeção hepática não devem receber coluicina com VIRACEPT.

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com infeção por VIH em fase de imunossupressão avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Compromisso renal: Uma vez que o nelfinavir se liga extensivamente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por hemodiálise ou diálise peritonial. Por conseguinte, não são necessárias precauções especiais ou ajuste de dose nestes doentes. Doentes com compromisso renal não devem receber colchicina com VIRACEPT.

Diabetes mellitus e hiperglicémia: Em doentes tratados com IPs foram notificados novos casos de diabetes mellitus, de hiperglicémia, assim como o agravamento de diabetes mellitus pré-existente. Nalguns deles, a hiperglicémia era grave e às vezes acompanhada de cetoacidose. Muitos doentes apresentavam situações clínicas concomitantes, algumas das quais exigiam tratamento com fármacos que têm sido associados ao desenvolvimento de diabetes ou de hiperglicémia.

Doentes com hemofilia: Em doentes hemofílicos dos tipos A e B, tratados com IPs, foi reportado um aumento de hemorragias, incluindo hematomas cutâneos e hemartroses, e hematóneos. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos relatados, o tratamento com IPs foi continuado ou retomado depois de ter sido interrompido. Foi evocada uma relação causal, embora o mecanismo de ação não tenha sido explicado. Os doentes hemofílicos devem, por isso, ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

Lipodistrofia: Em doentes com infeção pelo VIH, a terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia). Presentemente, as consequências a longo prazo deste acontecimento são desconhecidas. O conhecimento do mecanismo é incompleto. Coloca-se como hipótese a existência de uma relação entre a lipomatose visceral e os IPs e a lipoatrofia e os análogos nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs). Um risco mais elevado de lipodistrofia tem sido associado a fatores individuais como a idade e a fatores farmacológicos como uma maior duração do tratamento antirretroviral e a alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição da gordura. Deve ter-se em consideração a determinação da lipidemia e da glicémia, em jejum. As alterações nos lípidos devem ser tratadas de uma forma clinicamente apropriada (ver secção 4.8).

Inibidores da FDE-5: recomenda-se precaução quando se prescrever sildenafil, tadalafil ou vardenafil para o tratamento da disfunção erétil em doentes a receber VIRACEPT. Com a coadministração de VIRACEPT e estes medicamentos deve-se um aumento das suas concentrações o que pode dar origem a acontecimentos adversos associados, tais como hipotensão, síncope, alterações da visão e ereção prolongada (ver secção 4.5). O uso concomitante de sildenafil prescrito para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com VIRACEPT é contraindicado (ver secção 4.3).

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): os inibidores da HMG-CoA redutase podem interagir com os inibidores da protease e aumentar o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. O uso concomitante dos inibidores da protease com lovastatina ou sinvastatina é contraindicado. Outros inibidores da HMG-CoA redutase podem também interagir com inibidores da protease e devem ser usados com precaução.

A administração conjunta de salmeterol com VIRACEPT não é recomendada. A combinação pode aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares adversos associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O nelfinavir é principalmente metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2C19 do citocromo P450 (ver secção 5.2). O nelfinavir é também um inibidor do CYP3A4. Com base nos resultados *in vitro*, é improvável que o nelfinavir, utilizado em concentrações terapêuticas, iniba outras isoformas do citocromo P450.

Associação com outros medicamentos: É aconselhável precaução sempre que VIRACEPT seja coadministrado com fármacos indutores ou inibidores e/ou substratos do CYP3A4; tais associações podem requerer um ajustamento de dose (ver também as secções 4.3 e 4.8).

Substratos do CYP3A4: A coadministração é contraindicada com os seguintes fármacos que são substrato do CYP3A4 e que têm janela terapêutica estreita: Terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, derivados da ergotamina, pimozida, midazolam oral, triazolam, alfuzosina e sildenafil quando utilizados para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

Prevê-se que a coadministração de um IP com sildenafil aumente substancialmente a concentração deste e resulte num aumento dos acontecimentos adversos associados ao sildenafil, incluindo hipotensão, alterações da visão e priapismo.

Para outros substratos do CYP3A4 pode ser necessário reduzir a dose ou considerar uma alternativa (Tabela 1).

A coadministração de nelfinavir com propionato de fluticasona pode aumentar as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona. Considerar alternativas que não sejam metabolizadas pelo CYP3A4, como a beclometasona.

A utilização concomitante de trazodona e nelfinavir pode aumentar as concentrações plasmáticas da trazodona e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.

A coadministração de nelfinavir com sinvastatina ou lovastatina pode resultar em aumentos significativos das concentrações plasmáticas de sinvastatina e lovastatina e é contraindicada (ver secção 4.3). Considerar alternativas que não sejam substratos do CYP3A4, como a pravastatina ou a fluvastatina. Outros inibidores da HMG CoA redutase podem também interagir com inibidores da protease e devem ser usados com precaução.

A administração conjunta de salmeterol com VIRACEPT não é recomendada. A combinação pode aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares adversos associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal.

A administração conjunta de varfarina e VIRACEPT pode afetar as concentrações de varfarina. Recomenda-se que a relação internacional normalizada (RIN) seja monitorizada atentamente durante o tratamento com VIRACEPT, especialmente no início do tratamento.

Indutores de enzimas metabólicas: Os indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) podem reduzir as concentrações plasmáticas do nelfinavir e a sua coadministração é contraindicada (ver secção 4.3). Deve agir-se com precaução quando se coadministram outros fármacos indutores do CYP3A4.

São previstas concentrações plasmáticas de midazolam significativamente mais elevadas quando o midazolam é administrado oralmente, portanto não deve ser coadministrado com nelfinavir. O midazolam parentérico deve de ser coadministrado numa unidade de cuidados intensivos para assegurar uma estreita monitorização clínica. Considerar o ajustamento de dose do midazolam se for administrada mais do que uma única dose (Tabela 1).

Inibidores de enzimas metabólicas: É expectável que a coadministração do nelfinavir com inibidores do CYP2C19 (por ex. fluconazol, fluoxetina, paroxetina, lansoprazol, imipramina, amitriptilina e diazepam) diminua a conversão do nelfinavir no seu principal metabolito ativo, o M8 (terc-butil hidroxí nelfinavir) com um aumento concomitante no nível plasmático do nelfinavir (ver secção 5.2). Os dados limitados obtidos nos ensaios clínicos, em doentes em tratamento com um ou mais destes

fármacos e nelfinavir, indicaram que não é de esperar a ocorrência de efeitos clinicamente significativos na segurança e eficácia. No entanto, não se pode excluir essa possibilidade.

A tabela 1 ilustra as interações entre o nelfinavir e compostos selecionados que descrevem o impacto do nelfinavir na farmacocinética do composto coadministrado e o impacto dos outros fármacos na farmacocinética do nelfinavir.

Tabela 1: Interações e recomendações de dose com outros medicamentos

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Antirretrovirais		
NRTIs		
		Não foram observadas interações clinicamente significativas entre o nelfinavir e os análogos nucleósidos. Presentemente, não existe evidência da eficácia inadequada da zidovudina no SNC que possa estar associada à pequena redução dos níveis plasmáticos da zidovudina quando esta é coadministrada com nelfinavir. Uma vez que se recomenda a administração da didanosina com o estômago vazio, VIRACEPT deve ser administrado (com alimentos) uma hora após ou mais de duas horas antes da didanosina.
Inibidores da protease		
Ritonavir 500 mg dose única (nelfinavir 750 mg tid 6 dias)	AUC do ritonavir ↔ Cmax do ritonavir ↔ As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.
Ritonavir 500 mg BID, 3 doses (nelfinavir 750 dose única)	As concentrações do ritonavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 152 %	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.
Ritonavir 100 mg ou 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administração matinal)	As concentrações do ritonavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 20% AUC do metabolito M8 ↑ 74%	Não existiram diferenças significativas quanto aos efeitos na AUC do nelfinavir e do M8 entre doses baixas de ritonavir (quer 100 mg ou 200 mg BID). A relevância clínica destas observações não foi estabelecida.
Ritonavir 100 mg ou 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administração noturna)	As concentrações do ritonavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 39 % AUC do metabolito M8 ↑ 86%	
Indinavir 800 mg dose única (nelfinavir 750 mg TID x 7 dias)	AUC do indinavir ↑ 51% Cmax do indinavir ↔ As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	A segurança da associação de indinavir + nelfinavir não foi estabelecida
Indinavir 800 mg de 8 em 8 horas x 7 dias (nelfinavir 750 mg dose única)	As concentrações do indinavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 83%	
Saquinavir 1200 mg dose única (nelfinavir 750 mg TID x 4 dias)	AUC do saquinavir ↑ 392% As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	
Saquinavir 1200 mg TID (nelfinavir 750 mg dose única)	As concentrações do saquinavir não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 30%	

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	AUC do amprenavir ↔ C _{min} do amprenavir ↑ 189 % AUC do nelfinavir ↔	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.
Análogos Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC do efavirenz ↔ AUC do nelfinavir ↓ 20 %	Não é necessário o ajuste de dose de nenhum dos medicamentos.
Delavirdina 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC da delavirdina ↓ 31 % AUC do nelfinavir ↑ 107 %	A segurança da associação não está estabelecida; associação não recomendada
Nevirapina		Não é necessário ajuste de dose quando a nevirapina é administrada com nelfinavir.
Agentes anti-infecciosos		
Rifabutina 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC da rifabutina ↑ 207 % AUC do nelfinavir ↓ 32 %	É necessária uma redução da dose de rifabutina para 150 mg, uma vez por dia, quando o nelfinavir 750 mg, três vezes por dia ou 1250 mg duas vezes por dia e a rifabutina forem coadministrados. É necessária uma redução da dose de rifabutina para 150 mg, uma vez por dia, quando o nelfinavir 750 mg, três vezes por dia ou 1250 mg duas vezes por dia e a rifabutina forem coadministrados.
Rifabutina 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	AUC da rifabutina ↑ 83 % AUC do nelfinavir ↓ 23 %	
Rifampicina 600 mg QD x 7 dias (Nelfinavir 750 mg de 8 em 8 horas x 5-6 dias)	As concentrações da rifampicina não foram determinadas AUC do nelfinavir ↓ 82 %	A utilização concomitante da rifampicina e nelfinavir está contraindicada
Cetoconazol	As concentrações do cetoconazol não foram determinadas AUC do nelfinavir ↑ 35 %	A coadministração de nelfinavir e de cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A, resultou no aumento de 35 % da AUC plasmática do nelfinavir. As alterações nas concentrações de nelfinavir não são consideradas clinicamente significativas, não sendo necessário o ajuste de dose quando o cetoconazol e o nelfinavir são coadministrados.
Contracetivos orais		
17 α-Etinil estradiol 35 µg QD x 15 dias (Nelfinavir 750 mg de 8 em 8 horas x 7 dias)	AUC do Etinil estradiol ↓ 47 % As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	Os contraceptivos com etinil estradiol não devem ser coadministrados com nelfinavir. Devem ser consideradas medidas de contraceção alternativas.
Noretindrona 0,4 mg QD x 15 dias (Nelfinavir 750 mg de 8 em 8 horas x 7 dias)	AUC da noretindrona ↓ 18 % As concentrações do nelfinavir não foram determinadas	Os contraceptivos com noretindrona não devem ser coadministrados com nelfinavir. Devem ser consideradas medidas de contraceção alternativas.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Inibidores da HMG-CoA redutase (Estatinas)		
		Uma vez que concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a associação destes medicamentos com nelfinavir não está recomendada.
Sinvastatina ou lovastatina (Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC da sinvastatina ↑ 505 % AUC do nelfinavir ↔ concentrações não determinadas	A associação de sinvastatina ou lovastatina e nelfinavir não está recomendada (ver contraindicação).
Atorvastatina 10 mg QD (Nelfinavir 1250 mg bid)	AUC da atorvastatina ↑ 74 % AUC do nelfinavir não foi determinada	O metabolismo da atorvastatina é menos dependente do CYP3A4. Deve ser administrada a menor dose possível de atorvastatina quando esta é utilizada com nelfinavir.
Pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina		O metabolismo da pravastatina e fluvastatina não é dependente do CYP3A4, não se esperando interações com nelfinavir. Caso o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase em associação com nelfinavir esteja indicado, a pravastatina e a fluvastatina são recomendadas. Também se pode administrar rosuvastatina com nelfinavir, mas os doentes devem ser monitorizados.
Anticonvulsivantes		
Fenitoína 300 mg QD x 7 dias (Nelfinavir 1250 mg bid x 14 dias)	AUC da fenitoína ↓ 29% Fenitoína livre ↓ 28%	Não se recomenda o ajuste de dose de nelfinavir. O nelfinavir pode levar à diminuição da AUC da fenitoína; por conseguinte, as concentrações da fenitoína devem ser monitorizadas durante a utilização concomitante com o nelfinavir.
Inibidores da bomba de prótons		
Omeprazol 20 mg bid x 4 dias administrado 30 minutos antes do nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg bid x 4 dias)	As concentrações do omeprazol não foram determinadas AUC do nelfinavir ↓ 36% Cmax do nelfinavir ↓ 37% Cmin do nelfinavir ↓ 39% AUC do metabolito M8 ↓ 92% Cmax do metabolito M8 ↓ 89% Cmin do metabolito M8 ↓ 75%	O omeprazol não deve ser coadministrado com o nelfinavir. A absorção do nelfinavir pode ser reduzida em situações em que o pH gástrico se encontra aumentado independentemente da causa. A coadministração do nelfinavir com omeprazol pode levar à perda de resposta virológica e por conseguinte, a utilização concomitante está contraindicada. Recomenda-se precaução quando o nelfinavir é coadministrado com outros inibidores da bomba de prótons.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Sedativos/Ansiolíticos		
Midazolam	Não foram realizados estudos de interação para a coadministração do nelfinavir com benzodiazepinas	O midazolam é extensamente metabolizado pelo CYP3A4. A coadministração de midazolam com nelfinavir pode causar um grande aumento da concentração desta benzodiazepina. Com base em informação referente a outros inibidores do CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam aumentem significativamente quando o midazolam é administrado por via oral. Por conseguinte, o nelfinavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral. Se o nelfinavir for coadministrado com midazolam administrado por via parentérica, a coadministração deverá ser feita numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou em local semelhante, de forma a garantir uma monitorização clínica rigorosa e gestão médica adequada, em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste de dose de midazolam, principalmente se se administrar mais do que uma dose única de midazolam.
Antagonistas do recetor H1, Agonistas do recetor 5-HT		
Terfenadina, astemizol, cisaprida	O nelfinavir aumenta as concentrações plasmáticas da terfenadina. É provável a ocorrência de interações similares com astemizol e cisaprida.	O nelfinavir não deve ser administrado simultaneamente com a terfenadina, astemizol e a cisaprida devido à possibilidade de ocorrerem arritmias cardíacas graves e/ou com perigo de vida.
Antagonistas dos recetores da endotelina		
Bosentano	Não estudados. O uso concomitante de bosentano e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do bosentano.	Quando administrado concomitantemente com nelfinavir, a tolerabilidade do doente ao bosentano deve ser monitorizada.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Analgésicos		
Metadona 80 mg ± 21 mg uma vez/dia > 1 mês (Nelfinavir 1250 mg bid x 8 dias)	AUC da metadona ↓47%	Neste estudo nenhum dos indivíduos apresentou sintomas de privação; No entanto, devido às alterações farmacocinéticas, deve-se esperar que alguns doentes que tomem esta associação possam sentir sintomas de privação e necessitem de uma dose maior de metadona. A AUC da metadona pode ficar diminuída quando esta é coadministrada com o nelfinavir, por conseguinte, uma dose maior de metadona pode ser necessária durante a utilização concomitante com o nelfinavir.
Esteróide nasal/inalado		
Fluticasona	Fluticasona ↑	A utilização concomitante de propionato de fluticasona e VIRACEPT pode aumentar as concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona. Utilizar com precaução. Considerar alternativas ao uso de propionato de fluticasona que não sejam metabolizadas pelo CYP3A4, tais como a beclometasona, particularmente na utilização a longo-prazo.
Antidepressivos		
Trazodona	Trazodona ↑	A utilização concomitante de trazodona e VIRACEPT pode aumentar as concentrações plasmáticas da trazodona. A combinação deve ser utilizada com precaução e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.
Inibidores FDE-5 para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP)		
Tadalafil	Não estudados. O uso concomitante de tadalafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do tadalafil.	Não é recomendada a coadministração de tadalafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com VIRACEPT
Sildenafil	Não estudados. O uso concomitante de sildenafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do sildenafil.	Sildenafil está contraindicado quando coadministrado com VIRACEPT (ver contra-indicações)
Inibidores FDE-5 para o tratamento da disfunção erétil (DE)		
Tadalafil	Não estudados. O uso concomitante de tadalafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do tadalafil.	Utilizar com uma maior monitorização dos acontecimentos adversos associados ao aumento da exposição ao tadalafil.

Medicamento por área terapêutica (dose de nelfinavir usada no estudo)	Efeitos nos níveis do fármaco % da alteração	Recomendações sobre a coadministração
Sildenafil	Não estudados. O uso concomitante de sildenafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do sildenafil.	Dose inicial de sildenafil não excedendo 25 mg em 48 horas. Utilizar com mais monitorização dos acontecimentos adversos associados ao aumento da exposição ao sildenafil.
Vardenafil	Não estudados. O uso concomitante de vardenafil e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos do vardenafil.	Utilizar com mais monitorização dos acontecimentos adversos associados ao aumento da exposição ao vardenafil.
Preparações para o tratamento da gota		
Colquicina	Não estudados. O uso concomitante de colquicina e nelfinavir pode aumentar os níveis plasmáticos da colquicina.	Recomenda-se reduzir a dose de colquicina ou interromper o tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal se for requerido tratamento com nelfinavir. Doentes com afeção renal ou hepática não devem receber colquicina com nelfinavir (ver secção 4.4).
Produtos à base de plantas		
Hipericão	Os níveis plasmáticos do nelfinavir podem ser reduzidos pela utilização concomitante de preparações de plantas medicinais com hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). Isto deve-se à indução das enzimas que metabolizam os fármacos e/ou das proteínas de transporte por parte do hipericão.	As preparações de plantas medicinais contendo hipericão não devem ser usadas concomitantemente com o nelfinavir. Se o doente estiver a tomar hipericão, deve parar-se a sua administração e verificar os níveis da carga viral e, se possível, os níveis de nelfinavir. Os níveis de nelfinavir podem aumentar depois da retirada do hipericão, podendo ser necessário o ajuste da dose do nelfinavir. O efeito indutor do hipericão pode persistir até, pelo menos, 2 semanas após a suspensão do tratamento.

↑ Indica aumento, ↓ indica diminuição, ↔ indica alteração mínima (< 10 %)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

No decurso dos estudos de toxicidade sobre a reprodução, realizados em ratos, não se observaram reações adversas relacionadas com o tratamento, com doses que originam uma exposição sistémica comparável à observada com a dose clínica. A experiência clínica com mulheres grávidas é limitada. VIRACEPT só deverá ser administrado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem os possíveis riscos para o feto.

Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus bebés em circunstância alguma, a fim de evitar a transmissão do VIH. Estudos realizados em ratos fêmeas lactantes demonstraram que o nelfinavir é excretado no leite. Não existem dados disponíveis sobre a excreção do nelfinavir no leite humano. As mães devem ser informadas para suspender a amamentação se estiverem a tomar VIRACEPT.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de VIRACEPT sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do VIRACEPT 250 mg comprimidos foi estudada em ensaios clínicos controlados com mais de 1300 doentes. A maioria dos doentes destes estudos recebeu uma dose de 750 mg, três vezes por dia, em monoterapia ou em associação com análogos nucleósidos ou 1250 mg, duas vezes por dia, em associação com análogos nucleósidos. Os seguintes acontecimentos adversos com pelo menos uma relação possível com o nelfinavir (isto é reações adversas) foram notificadas muito frequentemente: diarreia, náuseas e erupções cutâneas. Dentro de cada frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com nelfinavir

As reações adversas ocorridas nos estudos clínicos encontram-se resumidas na Tabela 2. A lista também inclui as anomalias laboratoriais relevantes que foram observadas com o nelfinavir (às 48 semanas).

Tabela 2: Incidência das reações adversas e anomalias laboratoriais relevantes dos estudos de fase II e III. (Muito frequentes ($\geq 10\%$); frequentes ($\geq 1\%$ e $< 10\%$))

Sistema de órgão Frequência da Reação	Reações adversas	
	Graus 3&4	Todos os graus
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Muito frequentes		Diarreia
Frequentes		Náuseas, flatulência,
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		
Frequentes		Erupções cutâneas
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		
Frequentes		Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, neutropenia, creatinina fosfoquinase sanguínea aumentada, número de neutrófilos diminuído

Crianças e recém-nascidos:

Um total aproximado de 400 doentes recebeu nelfinavir nos ensaios clínicos pediátricos (Estudos 524, 556, PACTG 377/725 e PENTA-7) até 96 semanas. O perfil de reações adversas observado durante os ensaios clínicos pediátricos foi similar ao dos adultos. A diarreia foi o acontecimento adverso mais frequentemente notificado em crianças. A anomalia laboratorial mais frequentemente observada foi a neutropenia/leucopenia. Durante estes ensaios, menos de 13% dos doentes interromperam o tratamento devido a acontecimentos adversos.

Experiência pós-comercialização com o nelfinavir

Encontram-se resumidas abaixo as reações adversas graves e não-graves provenientes das notificações espontâneas pós-comercialização (onde o nelfinavir foi o único inibidor da protease tomado ou em combinação com outra terapêutica antirretroviral), não mencionadas previamente na secção 4.8 e para as quais, uma relação causal com o nelfinavir não pode ser excluída. A frequência das reações adversas não se encontra confirmada, uma vez que estes dados provêm do sistema de notificação espontânea.

Doenças do sistema imunitário:

Pouco frequentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reações de hipersensibilidade incluindo broncoespasmo, febre, prurido, edema facial e erupções cutâneas (maculopapular ou bulhosa).

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes - Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): a terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada a redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia), em doentes com VIH, incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, gordura intra-abdominal e visceral aumentada, hipertrofia mamária e acumulação dorsocervical de gordura (lipo-hipertrofia do inchaço de búfalo).
Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): novos casos de diabetes mellitus ou exacerbação de casos de diabetes mellitus existentes.

Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vômitos, pancreatite/amilase aumentada.
Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensão abdominal;

Afeções hepatobiliares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatite, alterações nas enzimas hepáticas e icterícia quando o nelfinavir é utilizado em associação com outros fármacos antirretrovirais.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): creatinina fosfoquinase sanguínea aumentada, mialgia, miosite e rabdomiólise foram notificados com IPs, particularmente em associação a análogos nucleósidos.

Vasculopatias:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): intensificação de hemorragia espontânea, em doentes com hemofilia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Muito raras ($\leq 0,01\%$), incluindo relatos isolados: eritema multiforme.

População pediátrica:

Encontram-se descritas abaixo as reações adversas adicionais que foram notificadas na experiência pós-comercialização. Uma vez que estes dados provêm do sistema de notificação espontânea, a frequência das reações adversas é desconhecida: hipertrigliceridemia, anemia, ácido láctico sanguíneo aumentado e pneumonia.

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

A terapêutica antirretroviral combinada tem sido associada a alterações metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas asintomáticas ou residuais. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagem aguda com VIRACEPT no ser humano é limitada. Não existe nenhum antídoto específico para a sobredosagem de nelfinavir. Se for indicada, a eliminação de nelfinavir não absorvido deve ser realizada por emese ou lavagem gástrica. Pode-se também recorrer à administração de carvão ativado para ajudar à eliminação do nelfinavir não absorvido. Dado que o nelfinavir se liga altamente às proteínas, é improvável que a diálise o elimine do sangue de um modo significativo.

A sobredosagem com nelfinavir pode teoricamente estar associada ao prolongamento do intervalo QT no ECG (ver 5.3). Assim, é necessária a monitorização de doentes com sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivírico de ação direta, código ATC: J05AE04

Mecanismo de ação: a protease do VIH é uma enzima necessária à clivagem proteolítica dos precursores poliproteicos virais que origina cada uma das proteínas que se encontram no VIH infeccioso. A clivagem destas poliproteínas virais é essencial para a maturação do vírus infeccioso. O nelfinavir liga-se reversivelmente ao sítio ativo da protease do VIH e impede a clivagem das poliproteínas, resultando na formação de partículas virais imaturas, não infecciosas.

Atividade antivírica in vitro: a atividade antivírica do nelfinavir *in vitro* foi demonstrada em infeções agudas e crónicas pelo VIH em linhagens de células linfoblastóides, em linfócitos do sangue periférico e em monócitos/macrófagos. Verificou-se que o nelfinavir era ativo contra uma ampla gama de estirpes laboratoriais e isolados clínicos de VIH-1 e da estirpe ROD de VIH-2. A CE_{95} (concentração eficaz em 95 %) do nelfinavir oscilou entre 7 e 111 nM (média de 58 nM). O nelfinavir demonstrou efeitos aditivos a sinérgicos contra o VIH em associação com os inibidores da transcriptase reversa zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) e estavudina (d4T), sem aumento da citotoxicidade.

Resistência: A evasão viral ao nelfinavir pode ocorrer através de mutações da protease viral nas posições aminoacídicas 30, 88 e 90.

In vitro: selecionaram-se isolados do VIH *in vitro* com suscetibilidade reduzida ao nelfinavir. No âmbito de ensaios clínicos e por um período entre 2 e 82 semanas, os isolados do VIH obtidos em doentes selecionados e tratados com nelfinavir em monoterapia ou em associação com inibidores da transcriptase reversa, foram monitorizados em relação a alterações fenotípicas (N=19) e genotípicas (N=195, dos quais 157 eram avaliáveis). Em > 10 % dos doentes com isolados avaliáveis, detetaram-se uma ou mais mutações nas posições aminoacídicas 30, 35, 36, 46, 71, 77 e 88 da protease viral. Dos 19 doentes, em cujos isolados clínicos se realizaram ambas as análises fenotípica e genotípica, 9 isolados demonstraram suscetibilidade reduzida (5 a 93 vezes) ao nelfinavir, *in vitro*. Os isolados de todos os 9 doentes possuíam uma ou mais mutações no gene da protease viral. A posição aminoacídica 30 surgiu como o local da mutação mais frequente.

Resistência cruzada in vitro: isolados do VIH obtidos a partir de 5 doentes durante a terapêutica com nelfinavir mostraram *in vitro*, uma diminuição de 5 a 93 vezes da suscetibilidade ao nelfinavir, em relação a isolados equivalentes na *baseline*, mas não demonstraram um decréscimo coincidente da suscetibilidade *in vitro* ao indinavir, ritonavir, saquinavir ou amprenavir. Pelo contrário, após terapêutica com ritonavir, 6 de 7 isolados clínicos com suscetibilidade diminuída ao ritonavir *in vitro* (8 a 113 vezes) relativamente à *baseline*, também mostraram suscetibilidade diminuída (5 a 40 vezes) ao nelfinavir *in vitro*. Um isolado do VIH obtido a partir de um doente em tratamento com saquinavir, demonstrou suscetibilidade diminuída ao saquinavir (7 vezes), mas não demonstrou uma diminuição coincidente da suscetibilidade ao nelfinavir. A resistência cruzada entre o nelfinavir e os inibidores da transcriptase reversa é pouco provável, uma vez que estão envolvidos alvos enzimáticos diferentes. Os isolados clínicos (N=5) com suscetibilidade diminuída à zidovudina, lamivudina ou nevirapina mantêm-se totalmente suscetíveis ao nelfinavir *in vitro*.

In vivo: A incidência global da mutação na posição D30N da protease viral, nos isolados avaliáveis (N=157) obtidos em doentes em tratamento com nelfinavir em monoterapia ou nelfinavir em associação com zidovudina e lamivudina ou estavudina, foi de 54,8 %. A incidência global de outras mutações associadas a resistência primária aos IPs foi de 9,6 % para a substituição L90M, sendo que não se observaram substituições nas posições 48, 82, e 84.

Dados de farmacodinâmica clínica: está descrito que o tratamento com nelfinavir, em monoterapia ou em terapêutica combinada com outros agentes antirretrovirais, reduz a carga viral e aumenta a contagem de células CD4 em doentes seropositivos para o VIH-1. A diminuição do ARN VIH observada com nelfinavir em monoterapia, foi menos pronunciada e de menor duração. Os efeitos do nelfinavir (em monoterapia ou em terapêutica combinada com outros agentes antirretrovíricos) sobre marcadores biológicos da atividade da doença, contagem de células CD4 e ARN viral, foram avaliados em vários estudos em que participaram doentes infetados pelo VIH-1.

A eficácia do regime de administração duas vezes por dia foi avaliada versus a do regime de administração três vezes por dia, com VIRACEPT 250 mg comprimidos, essencialmente em doentes *naïves* aos IPs. Um ensaio aberto, randomizado, comparou a supressão do ARN VIH com nelfinavir 1250 mg, duas vezes por dia *versus* nelfinavir 750 mg, três vezes por dia, em doentes *naïves* aos Ps também em tratamento com estavudina (30-40 mg, duas vezes por dia) e lamivudina (150 mg, duas vezes por dia).

Proporção de doentes com níveis de ARN VIH inferiores ao limite inferior de deteção (LOCF) (ensaio sensíveis e ultrassensíveis) à semana 48				
Ensaio	Análise	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	95 % CI
Sensível	Dados Observados	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)
Ultrassensível	Dados Observados	114/164 (70 %)	125/164 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Última observação efetuada

ITT = Intenção de tratar

NC = F: não-completados = falhas

O regime posológico BID (duas vezes por dia) produziu níveis máximos plasmáticos de nelfinavir com resultado estatístico significativamente mais elevado do que o regime posológico TID (três vezes por dia). Foram observadas pequenas diferenças sem significado estatístico noutros parâmetros farmacocinéticos sem tendência para um dos regimes se sobrepor ao outro. Apesar do estudo 542 ter demonstrado não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois regimes relativamente à eficácia numa população predominantemente *naïve* aos antirretrovirais, o significado destes dados numa população de doentes já tratada com antirretrovirais é desconhecida.

Num estudo clínico com 257 doentes seropositivos para o VIH-1 a receber zidovudina e lamivudina mais nelfinavir (duas doses diferentes) ou zidovudina e lamivudina isoladamente, a contagem média de células CD4, na *baseline*, foi de 288 células/mm³ e a média dos níveis plasmáticos do ARN VIH, na *baseline*, foi de $5,21 \log^{10}$ cópias/ml (160,394 cópias/ml). O decréscimo médio do ARN VIH plasmático, utilizando o doseamento por PCR (< 400 cópias/ml), às 24 semanas foi de $2,33 \log^{10}$ nos doentes a receber terapêutica combinada com o nelfinavir 750 mg, três vezes por dia, comparado com $1,34 \log^{10}$ nos doentes a receber zidovudina e lamivudina em monoterapia. Às 24 semanas a percentagem de doentes cujos níveis plasmáticos de ARN VIH tinha decrescido para um valor abaixo do limite de deteção do ensaio (< 400 cópias/ml) era de 81 % e 8 % para os grupos tratados com nelfinavir 750 mg, três vezes por dia mais zidovudina e lamivudina ou zidovudina e lamivudina, respetivamente. A contagem média de células CD4 às 24 semanas aumentou de 150 e 95 células/mm³ para os grupos tratados com nelfinavir 750 mg três vezes por dia mais zidovudina e lamivudina ou zidovudina e lamivudina, respetivamente. Às 48 semanas, aproximadamente 75 % dos doentes tratados com nelfinavir 750 mg, três vezes por dia, mais zidovudina e lamivudina permaneceram abaixo do nível de deteção do ensaio (< 400 cópias/ml); neste grupo, o aumento da contagem média de células CD4 às 48 semanas foi de 198 células/mm³.

Não se observaram diferenças significativas na segurança e tolerabilidade entre os grupos com regime posológico duas vezes por dia e três vezes por dia, tendo cada um destes braços apresentado a mesma proporção de doentes com acontecimentos adversos de qualquer intensidade, independentemente da relação com a medicação do ensaio.

Os níveis plasmáticos de alguns inibidores da protease do VIH-1, que são predominantemente metabolizados pelo CYP3A4, podem aumentar com a coadministração de ritonavir (inibidor deste metabolismo) em dose baixa. Para muitos dos inibidores da protease sujeitos a esta interação, o tratamento estabelecido recomenda a coadministração de ritonavir em dose-baixa (*boosting*), de forma a aumentar os níveis plasmáticos e otimizar a eficácia antiviral. Os níveis plasmáticos de nelfinavir, que é predominantemente metabolizado pelo CYP2C19 e apenas parcialmente pelo CYP3A4, não aumentam consideravelmente com a coadministração de ritonavir, pelo que o nelfinavir não requer a coadministração de ritonavir em dose-baixa. Dois estudos compararam a segurança e eficácia do nelfinavir não potenciado (*unboosted*) com inibidores da protease potenciados com ritonavir, ambos em associação com outros antirretrovirais.

O estudo M98-863 é um ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, onde 653 doentes sem experiência terapêutica prévia com antirretrovirais foram tratados com lopinavir/ritonavir (400/100 mg, duas vezes por dia; n= 326) ou com nelfinavir (750 mg, três vezes por dia; n= 327), ambos em associação com lamivudina (150 mg, duas vezes por dia) e estavudina (40 mg, duas vezes por dia). A mediana do valor inicial de ARN-VIH1 foi de $4,98 \log^{10}$ cópias/ml e $5,01 \log^{10}$ cópias/ml para os grupos de tratamento com nelfinavir e lopinavir/ritonavir, respetivamente. Em ambos os grupos, a mediana do valor inicial da contagem de células CD₄ foi 232 células/mm³. Na semana 48, 63 % dos doentes tratados com nelfinavir e 75 % dos doentes tratados com lopinavir/ritonavir tinham ARN-VIH1 < 400 cópias/ml. Na mesma semana, 52 % dos doentes tratados com nelfinavir e 67 % dos doentes tratados com lopinavir/ritonavir tinham ARN-VIH1 < 50 cópias/ml (análise “intenção de tratar”; interrupção = falência). Na semana 48, o aumento médio da contagem de células CD₄, desde o início do estudo, foi de 195 células/mm³ e 207 células/mm³ nos grupos de tratamento de nelfinavir e lopinavir/ritonavir, respetivamente. Ao longo de 48 semanas de tratamento, uma proporção mais elevada e estatisticamente significativa de doentes no braço de lopinavir/ritonavir apresentavam ARN-VIH1 < 50 cópias/ml, comparando com o braço de nelfinavir.

O estudo APV3002 é um ensaio clínico aleatorizado, aberto, onde 649 doentes sem experiência terapêutica prévia com antirretrovirais e com doença avançada, fizeram tratamento com fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg, uma vez por dia; n=322) ou com nelfinavir (1250 mg, duas vezes por dia; n=327), ambos administrados com lamivudina (150 mg, duas vezes por dia) e abacavir (300 mg, duas vezes por dia). Em ambos os grupos de tratamento, a mediana do valor inicial de ARA-HIV1 foi de $4,8 \log^{10}$ cópias/ml. A mediana do valor inicial da contagem de células CD₄ foi 177 e 166 x10⁶ cel/l para o grupo de nelfinavir e fosamprenavir/ritonavir, respetivamente. Na semana 48, a não inferioridade foi demonstrada com 68 % dos doentes tratados com nelfinavir e 69 % dos doentes tratados com fosamprenavir/ritonavir com ARN-VIH1 plasmático < 400 cópias/ml; enquanto que 53 % dos doentes a tomar nelfinavir e 55 % dos doentes a tomar fosamprenavir/ritonavir apresentavam ARN-VIH1 < 50 cópias/ml (análise “intenção de tratar”; *rebound*/suspensão = falência). Ao longo de 48 semanas, o aumento mediano do valor da contagem de células CD₄, desde o início do estudo, foi de 207 células/mm³ e de 203 células/mm³ no grupo de nelfinavir e de fosamprenavir/ritonavir, respetivamente. A falência virológica foi maior no grupo de nelfinavir (17 %) do que no grupo de fosamprenavir/ritonavir (7 %). A emergência de resistência decorrente do tratamento com análogos nucleósidos da transcriptase reversa (NRTI) foi significativamente menos frequente com fosamprenavir/ritonavir, comparando com nelfinavir (13 % versus 57 %; p< 0,001).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do nelfinavir foram avaliadas em voluntários sãos e em doentes infetados pelo VIH. Não foram observadas nenhuma diferença substanciais entre os voluntários sãos e os doentes infetados pelo VIH.

Absorção: depois da ingestão de doses orais únicas ou múltiplas de 500 a 750 mg (dois a três comprimidos revestidos por película de 250 mg) com alimentos, as concentrações plasmáticas máximas do nelfinavir foram, regra geral, atingidas em 2 a 4 horas.

Após doses múltiplas de 750 mg, administradas de 8 em 8 horas, durante 28 dias (estado estacionário), as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) foram de 3-4 µg/ml e as concentrações plasmáticas antes da dose seguinte (vale) foram de 1-3 µg/ml. Observou-se um aumento, superior ao proporcional à dose, nas concentrações plasmáticas de nelfinavir após doses únicas; contudo, o mesmo não foi observado após doses múltiplas.

Foi realizado um estudo farmacocinético com a duração de 28 dias em doentes VIH-positivo para comparar doses múltiplas de 1250 mg, duas vezes por dia (BID) com doses múltiplas de 750 mg, três vezes por dia (TID). Doentes a receber VIRACEPT duas vezes por dia (n=10) alcançaram a C_{max} de nelfinavir de $4,0 \pm 0,8$ µg/ml e os valores alcançados de manhã e à noite foram de $2,2 \pm 1,3$ µg/ml e $0,7 \pm 0,4$ µg/ml, respetivamente. Doentes a receber VIRACEPT três vezes por dia (n=11) alcançaram concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de nelfinavir de $3,0 \pm 1,6$ µg/ml e as concentrações alcançadas de manhã e à noite foram de $1,4 \pm 0,6$ µg/ml e de $1,0 \pm 0,5$ µg/ml, respetivamente. A diferença entre as concentrações alcançadas de manhã e à noite com os regimes de duas vezes por dia e três vezes por dia foi também observada em voluntários saudáveis com administrações com intervalos precisos de 8 ou 12 horas.

A farmacocinética do nelfinavir é semelhante durante a administração de duas vezes por dia ou três vezes por dia. Em doentes, a AUC_{0-24} do nelfinavir após administração de 1250 mg BID foi de $52,8 \pm 15,7$ µg.h/ml (n=10) e após administração de 750 mg TID foi de $43,6 \pm 17,8$ µg.h/ml (n=11). A exposição ao fármaco mantém-se, pelo menos, 20 vezes superior à média IC_{95} no intervalo de dose de ambos os regimes. Não foi estabelecida a relevância clínica da relação de valores *in vitro* com a potência do fármaco e o resultado clínico. Após administração de doses únicas observou-se um aumento superior ao proporcional à dose nas concentrações plasmáticas do nelfinavir. No entanto, isto não aconteceu após administração de doses múltiplas.

Não foi determinada a biodisponibilidade absoluta do VIRACEPT.

Efeito dos alimentos na absorção oral

Os alimentos aumentam a exposição ao nelfinavir e diminuem a variabilidade farmacocinética do nelfinavir comparativamente ao estado de jejum. Num estudo, voluntários saudáveis receberam uma dose única de 1250 mg de VIRACEPT 250 mg comprimidos (5 comprimidos de 250 mg) em jejum ou com alimentos (três refeições com diferentes teores calóricos e de gordura). Num segundo estudo, voluntários saudáveis receberam doses únicas de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos) em jejum ou com alimentos (duas refeições com diferente teor de gordura) Os resultados destes dois estudos estão descritos abaixo.

Aumento da AUC , C_{max} e T_{max} do nelfinavir com alimentos relativamente ao estado de jejum após administração de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Número de refeições	% de gordura	Número de indivíduos	Aumento do número de vezes da AUC	Aumento do número de vezes da C_{max}	Aumento da T_{max} (hr)
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

Aumento da AUC, C_{max} e T_{max} do nelfinavir com alimentos com baixo teor de gordura (20%) versus alimentos com elevado teor de gordura (50%) relativamente ao estado de jejum após 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Número de Kcal	% de gordura	Número de indivíduos	Aumento do número de vezes da AUC	Aumento do número de vezes da C _{max}	Aumento da T _{max} (hr)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

A exposição ao nelfinavir pode ser aumentada pelo aumento das calorias ou do teor em gordura das refeições tomadas com VIRACEPT.

Distribuição: O nelfinavir presente no soro encontra-se extensamente ligado às proteínas ($\geq 98\%$). Os volumes de distribuição estimados tanto nos animais como nos seres humanos é de 2-7 l/kg, valores que excederam a quantidade total de água do organismo e sugerem uma penetração extensa do nelfinavir nos tecidos.

Metabolismo: os estudos *in vitro* demonstraram que as múltiplas isoformas do citocromo P-450, incluindo o CYP3A, CYP2C19/C9 e o CYP2D6, são responsáveis pelo metabolismo do nelfinavir. Foram encontrados no plasma um metabolito oxidativo principal e vários secundários. O principal metabolito oxidativo, o M8 (terc-butil hidroxi nelfinavir) possui atividade antiviral *in vitro* igual à do fármaco original e a sua formação é catalisada pelo citocromo polimérico CYP2C19. A degradação posterior do M8 parece ser catalisada pelo CYP3A4. Em indivíduos com atividade normal do CYP2C19, os níveis plasmáticos deste metabolito são aproximadamente 25 % da concentração plasmática total do nelfinavir. Nos doentes que são metabolizadores fracos relativamente ao CYP2C19 ou em doentes tratados concomitantemente com inibidores potentes do CYP2C19 (ver secção 4.5), espera-se um aumento dos níveis plasmáticos do nelfinavir, enquanto os níveis de terc-butil hidroxi nelfinavir serão negligenciáveis ou não mensuráveis.

Eliminação: estimativas da *clearance* oral após ingestão de doses únicas (24-33 l/h) e de doses múltiplas (26-61 l/h) indicam que o nelfinavir é um fármaco com biodisponibilidade hepática média a elevada. A semivida terminal no plasma, na regra geral, de 3,5 a 5 horas. A maior parte (87 %) de uma dose oral de 750 mg de ¹⁴C-nelfinavir foi recuperada nas fezes; a radioatividade fecal total consistia em nelfinavir (22 %) e numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Foi recuperado apenas 1-2 % da dose na urina, sendo o nelfinavir inalterado o componente principal.

Farmacocinética em populações especiais:

Crianças:

Em crianças com idade compreendida entre 2 e 13 anos, a *clearance* do nelfinavir é aproximadamente 2 a 3 vezes superior à verificada em adultos, com grande variabilidade interindividual. A administração de VIRACEPT pó oral ou comprimidos revestidos por película numa dose de aproximadamente 25-30 mg/kg, três vezes por dia com alimentos atinge concentrações plasmáticas no estado estacionário que são semelhantes às atingidas em doentes adultos que tenham recebido uma dose de 750 mg, três vezes por dia.

A farmacocinética do nelfinavir foi investigada em 5 estudos com doentes pediátricos desde o nascimento até aos 13 anos de idade, que receberam VIRACEPT, quer três ou duas vezes por dia. Os regimes de dose e os valores da AUC₂₄ associados estão descritos abaixo.

Sumário da AUC₂₄ em estado estacionário do nelfinavir nos estudos pediátricos

Nº de protocolo	Regime de dose ¹	N ²	Idade	Alimentos tomados com Viracept	AUC ₂₄ (mg.hr/L) Média aritmética ± DP
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 anos	Pó com leite, fórmula para lactentes, papas ou água, como parte de uma refeição ligeira ou comprimido tomado com uma refeição ligeira	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 anos	Com alimentos	105,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 meses	Com leite	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 meses	Com leite	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 semanas	Pó com água, leite, fórmula para lactentes, fórmula de soja para lactentes, leite de soja ou suplementos dietéticos	44,1 ± 27,4
			1 semana		45,8 ± 32,1

¹ Dose específica do protocolo (intervalo de dose real)

² N: número de indivíduos com resultados farmacocinéticos avaliáveis

Os valores de C_{val} não estão descritos na tabela porque não estão disponíveis em todos os estudos

Estão também disponíveis dados farmacocinéticos de 86 doentes (idade dos 2 aos 12 anos) que receberam 25-35 mg/kg de VIRACEPT três vezes por dia (TID) no estudo AG1343-556. Os dados farmacocinéticos encontrados no estudo AG1343-556 apresentaram maior variabilidade comparativamente com os dados de outros estudos conduzidos na população pediátrica. A AUC₂₄ foi de 9 a 121 mg.hr/L, com intervalo de confiança a 95%.

De forma geral, a utilização de VIRACEPT na população pediátrica está associada a uma elevada variabilidade da exposição ao fármaco. Desconhece-se a razão para esta elevada variabilidade, mas poderá ser devida à ingestão inconsistente de alimentos nos doentes pediátricos.

Idosos:

Não há dados disponíveis sobre os idosos.

Compromisso hepático:

A farmacocinética das doses múltiplas do nelfinavir não foi estudada em doentes com infeção por VIH e com compromisso hepático.

A farmacocinética do nelfinavir foi estudada após administração de dose única de 750 mg, em doentes com compromisso hepático e em voluntários saudáveis. Observou-se um aumento de 49-69 % na AUC do nelfinavir no grupo dos doentes com compromisso hepático (Classes Child-Turcotte A a C) comparativamente com o grupo dos voluntários saudáveis. Tendo como base os resultados deste estudo, não se podem fazer recomendações de dose específicas para o nelfinavir.

Um segundo estudo avaliou a farmacocinética do nelfinavir no estado estacionário (1250 mg duas vezes ao dia durante 2 semanas) em indivíduos adultos seronegativos para o VIH e com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A; n=6) ou moderado (Child-Pugh B; n=6). Comparativamente com os

indivíduos de controlo com função hepática normal, a AUC e a C_{max} do nelfinavir não foram significativamente diferentes nos indivíduos com compromisso ligeiro, mas estavam aumentadas em 62% e 22% respetivamente, nos indivíduos com compromisso hepático moderado. A farmacocinetica das doses múltiplas do nelfinavir não foi estudada em doentes com infeção por VIH e com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Durante estudos *in vitro*, inibiram-se canais de potássio cardíacos humanos clonados (hERG), através de concentrações elevadas de nelfinavir e do seu metabolito ativo M8. Os canais de potássio hERG foram inibidos em 20 % com concentrações de nelfinavir e M8 que são cerca de 4 - 5 vezes e 70 vezes superiores, respetivamente, ao valor médio dos níveis terapêuticos livres no Homem. Pelo contrário, não se observaram efeitos que sugiram o prolongamento do intervalo QT no ECG, em cães ou em tecido cardíaco isolado, com doses semelhantes. Desconhece-se a relevância clínica destes dados *in vitro*. Contudo, tendo como base dados obtidos a partir de fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, um bloqueio dos canais de potássio hERG > 20 % pode ser clinicamente relevante. Desta forma, em casos de sobredosagem deve considerar-se o potencial para prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.9).

Toxicidade aguda e crónica: foram realizados estudos de toxicidade aguda e crónica no ratinho (500 mg/kg/dia), no rato (até 1000 mg/kg/dia) e no macaco (até 800 mg/kg/dia). Verificou-se, nos ratos, um aumento de peso do fígado e hipertrofia dose dependente das células foliculares da tiroide. Nos macacos foi observada uma perda de peso e um declínio físico geral, bem como sinais gerais de toxicidade gastrointestinal.

Mutagenicidade: estudos *in vitro* e *in vivo*, com e sem ativação metabólica, demonstraram que o nelfinavir não tem atividade mutagénica ou genotóxica.

Carcinogenicidade: Realizaram-se estudos de carcinogenicidade com a duração de 2 anos em ratinhos e ratos, com mesilato de nelfinavir oral. A administração de até 1000 mg/kg/dia no ratinho, não originou qualquer evidência de efeito oncogénico. A administração de 1000 mg/kg/dia no rato resultou num aumento da incidência de adenoma e carcinoma das células foliculares da tiroide, em relação aos controlos. As exposições sistémicas foram 3 a 4 vezes superiores às observadas no Homem, nas doses terapêuticas. A administração de 300 mg/kg/dia resultou num aumento da incidência de adenoma das células foliculares da tiroide. O tratamento crónico do rato com nelfinavir, demonstrou produzir efeitos consistentes com a indução enzimática, o que predispôs o rato mas não o Homem, a neoplasias da tiroide. A relevância desta evidência indica que é pouco provável que o nelfinavir seja carcinogénico no Homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cada comprimido contém os seguintes excipientes:

Núcleo do comprimido:

Silicato de cálcio,
Crospovidona,
Estearato de magnésio,
Indigo carmim (E132) em pó.

Revestimento do comprimido:

Hipromelose,
Triacetato de glicerol.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem. Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

VIRACEPT comprimidos revestidos por película é acondicionado em frascos de plástico HDPE contendo 270 ou 300 comprimidos, fechados com tampa de HPDE revestida interiormente por polietileno, resistente à abertura por crianças. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de janeiro de 1998
Data da última renovação: 23 de janeiro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

VIRACEPT 50 mg/g pó oral:

Roche Pharma AG
Emil-Barrel-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

VIRACEPT 250 mg comprimidos revestidos por película:

Roche Pharma AG
Emil-Barrel-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

• OUTRAS CONDIÇÕES

Plano de Gestão de Risco

O Titular da AIM compromete-se a efetuar os estudos e as atividades adicionais de farmacovigilância descritas no Plano de Farmacovigilância, como acordado na versão 1, de 30 de julho de 2007 do Plano de Gestão de Risco (PGR) incluído no Módulo 1.8.2. do pedido de Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer atualizações posteriores ao PGR acordado com o CHMP.

De acordo com a norma orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, o PGR atualizado deve ser submetido em simultâneo com o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Para além disso, deve ser submetido um PGR atualizado

- Quando existe informação nova com possível impacto na atual Especificação de Segurança, Plano de Farmacovigilância ou atividades de minimização de risco
- 60 dias após terem sido encontrados dados importantes (farmacovigilância e minimização de risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

RPS: O titular da Autorização de Introdução no Mercado irá submeter anualmente relatórios periódicos de segurança.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viracept 50 mg/g pó oral
Nelfinavir

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

O frasco contém 144 g de pó oral. Cada grama de pó oral contém mesilato de nelfinavir correspondente a 50 mg de nelfinavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também aspartamo (E951) como adoçante, palmitato de sacarose, potássio, aromas naturais e artificiais e outros excipientes. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

144 g Pó oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não reconstituir no frasco

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C
Conservar na embalagem de origem

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/054/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viracept 50 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DO RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viracept 50 mg/g pó oral
Nelfinavir

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada grama de pó oral contém mesilato de nelfinavir correspondente a 50 mg de nelfinavir

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém E951, palmitato de sacarose, potássio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

144 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não reconstituir no frasco

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C
Conservar na embalagem de origem

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/054/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos revestidos por película
Nelfinavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 292,25 mg de mesilato de nelfinavir, equivalente a 250 mg de nelfinavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também o corante indigo carmim (E132) e outros excipientes.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

270 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

Conservar na embalagem de origem

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/054/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viracept 250 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DO RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos revestidos por película
Nelfinavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de nelfinavir equivalente a 250 mg de nelfinavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

270 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

Conservar na embalagem de origem

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/054/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos revestidos por película
Nelfinavir

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

Cada comprimido revestido por película contém 292,25 mg de mesilato de nelfinavir equivalente a 250 mg de nelfinavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também o corante indigo carmim (E132) e outros excipientes.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

300 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

Conservar na embalagem de origem

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/01/97/054/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viracept 250 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DO RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos revestidos por película
Nelfinavir

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

Cada comprimido revestido por película contém mesilato de nelfinavir equivalente a 250 mg de nelfinavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

300 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C

Conservar na embalagem de origem

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/01/97/054/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

VIRACEPT 50 mg/g pó oral Nelfinavir

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se tornar incómodo, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Viracept e para que é utilizado
2. Antes de tomar Viracept
3. Como tomar Viracept
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Viracept
6. Outras informações

1. O QUE É VIRACEPT E PARA QUE É UTILIZADO

O que é Viracept

Viracept contém um medicamento designado nelfinavir, o qual é um “inibidor da protease”. Faz parte de uma classe de medicamentos designados “antirretrovirais”.

Para que é utilizado Viracept

Viracept é utilizado com outros medicamentos antirretrovirais para:

- Atuar contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Ajuda a reduzir o número de partículas de VIH no seu sangue.
- Aumentar o número de determinadas células no seu sangue que ajudam a combater a infeção. Estas células são designadas glóbulos brancos CD4. O seu número é particularmente reduzido quando se tem uma infeção pelo VIH. Esta situação pode levar a um aumento do risco de diversos tipos de infeção.

Viracept não é uma cura para a infeção por VIH. Poderá continuar a contrair infeções ou outras doenças associadas a infeção por VIH. O tratamento com Viracept não impede que transmita o VIH a outros através de contacto com o sangue ou de contacto sexual. Portanto, deve continuar a tomar precauções adequadas para evitar transmitir o vírus a outras pessoas quando está a tomar Viracept.

2. ANTES DE TOMAR VIRACEPT

Não tome Viracept se:

- Tem alergia ao nelfinavir ou a qualquer outro componente (indicado na Secção 6 “Outras informações”).
- Está a tomar algum medicamento indicado na primeira parte da Secção 2 “Ao tomar outros medicamentos”, “Não tome Viracept”.

Não tome Viracept se apresentar alguma destas situações.

Tome especial cuidado com Viracept

Verifique com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept se:

- Tem problemas dos rins

- Tem açúcar no sangue elevado (diabetes)
- Tem um problema raro do sangue de tipo familiar designado “hemofilia”.
- Tem uma doença do fígado causada por hepatite B ou C. O seu médico pode querer que realize regularmente análises de sangue.

Se apresentar alguma das situações acima descritas ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept.

Doentes com doença do fígado

Doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com fármacos antirretrovirais estão em maior risco de vir a sofrer acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais, e podem ter que fazer análises de sangue para controlo do funcionamento do fígado. Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença do fígado.

Gordura corporal

O tratamento antirretroviral combinado pode causar alterações na forma do corpo devido a alterações na distribuição da gordura. Estas alterações podem incluir perda de gordura das pernas, braços e face, aumento da gordura no abdómen (ventre) e outros órgãos internos, desenvolvimento maníaco e nódulos de gordura na região posterior do pescoço (“cachaço de búfalo”). Não se conhecem ainda as causas e os efeitos a longo prazo destas situações. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal.

Sinais de infeções anteriores

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Doença óssea (osteonecrose)

Alguns doentes em tratamento antirretroviral combinado podem desenvolver uma doença óssea designada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração do tratamento antirretroviral combinado, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe imediatamente o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Ao tomar Viracept com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. Estão incluídos os medicamentos que compra sem receita médica e os medicamentos à base de plantas. O Viracept pode afetar o modo de ação de outros medicamentos. Também alguns medicamentos podem afetar o modo de ação do Viracept.

Não tome Viracept e informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos derivados da ergotamina, tais como cabergolina, ergotamina ou lisuride (para a Doença de Parkinson ou enxaqueca)
- Produtos à base de plantas contendo hipericão (para a depressão ou melhorar o humor)
- Rifampicina (para a tuberculose (TB))
- Terfenadina ou astemizol (para alergias)
- Pimozida (para problemas de saúde mental)
- Amiodarona ou quinidina (para o batimento cardíaco irregular)
- Fenobarbital ou carbamazepina (para convulsões ou epilepsia)

- Triazolam ou midazolam oral tomados pela boca (para a ansiedade ou para ajudar a dormir)
- Cisaprida (para a azia ou problemas do aparelho digestivo)
- Omeprazol (para úlceras de estômago ou intestino)
- Alfuzosina (para a hiperplasia benigna da próstata (HBP))
- Sildenafil (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP))
- Sinvastatina ou lovastatina (para baixar o colesterol do sangue)

Não tome Viracept e informe o seu médico ou farmacêutico se apresentar alguma destas situações. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Outros medicamentos para a infeção por VIH, tais como ritonavir, indinavir, saquinavir e delavirdina, amprenavir, efavirenz ou nevirapina.
- Contracetivos orais (a pílula). Viracept pode impedir a ação da pílula, pelo que deve utilizar outros métodos de contraceção (como preservativos) enquanto estiver a tomar Viracept.
- Bloqueadores dos canais de cálcio, tais como bepridil (para problemas do coração)
- Medicamentos imunossupressores tais como tacrolimus ou ciclosporina
- Medicamentos que baixam a acidez do estômago, tais como lanzoprazol
- Fluticasona (para a febre dos fenos)
- Fenitoína (para convulsões ou epilepsia)
- Metadona (para dependência de drogas)
- Sildenafil (para obter ou manter uma ereção)
- Tadalafil (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP), ou para obter ou manter a ereção)
- Vardenafil (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP), ou para obter ou manter a ereção)
- Cetoconazol, itraconazol ou fluconazol (para infeções fúngicas)
- Rifabutina, eritromicina ou claritromicina (para infeções bacterianas)
- Midazolam dado por injeção ou diazepam (para a ansiedade ou ajudar a dormir)
- Fluoxetina, paroxetina, imipramina e amitriptilina ou trazodona (para a depressão)
- Atorvastatina ou outras estatinas (para baixar o colesterol do sangue)
- Salmeterol (para a asma ou para a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC))
- Varfarina (para baixar o risco de coágulos sanguíneos no seu organismo)
- Colquicina (para crises de gota ou para a febre mediterrânica)
- Bosentano (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP))

Se apresentar alguma das situações acima descritas ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept.

Ao tomar Viracept com alimentos e bebidas

Tome Viracept com uma refeição. Isto ajuda o seu corpo a tirar benefício completo do seu medicamento.

Gravidez, contraceção e aleitamento

- Fale com o seu médico antes de tomar Viracept se estiver grávida ou se planeia engravidar.
- Não amamente enquanto estiver a tomar Viracept porque o VIH pode passar para o bebé.
- Viracept pode impedir a ação dos contracetivos orais (a pílula), pelo que deve utilizar outros métodos de contraceção (como os preservativos) enquanto estiver a tomar Viracept.
- Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que o Viracept afete a sua capacidade de conduzir e utilizar ferramentas ou máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Viracept

- Este medicamento contém sacarose, que é um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que não tolera ou não digere alguns açúcares (tem intolerância a alguns açúcares), fale com o seu médico antes de tomar este medicamento. Cada dose contém até 5,9 miligramas de sacarose, o que deve ser tido em consideração em doentes com diabetes mellitus.
- Este medicamento contém aspartamo, que é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial para indivíduos com fenilcetonúria.
- Este medicamento é praticamente “isento de potássio”, dado que contém menos que 1 mmol (39 miligramas) de potássio por dose.

Se apresentar alguma das situações acima descritas ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept.

3. COMO TOMAR VIRACEPT

Tomar Viracept sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. As doses habituais são descritas abaixo. Por favor, siga estas instruções cuidadosamente para beneficiar totalmente do Viracept.

Viracept pó destina-se às pessoas que não sejam capazes de tomar comprimidos. Viracept comprimidos é geralmente recomendado para adultos e crianças mais velhas. Para crianças mais novas que sejam capazes de tomar comprimidos, pode ser dado Viracept comprimidos em vez do pó oral. Se desejar tomar os comprimidos em vez do pó, por favor veja o Folheto Informativo do Viracept 250 mg comprimidos.

Como preparar Viracept

Duas colheres medida são fornecidas dentro da embalagem do medicamento:

- Colher branca de 1 grama (1 g)
- Colher azul de 5 grama (5 g)

Deverá nivelar o enchimento da colher. Pode utilizar o cabo da segunda colher para retirar o pó a mais e nivelar a sua colher (ver figura abaixo).



- Pode misturar o pó com uma pequena quantidade de água, leite, fórmula para lactentes, fórmula com soja para lactentes, leite de soja, suplementos líquidos dietéticos ou papas.
- Se misturar o pó, mas não o tomar imediatamente, pode guardá-lo até 6 horas no frigorífico.
- Não misture o pó com sumo de laranja, puré de maçã ou outros líquidos ou alimentos que sejam ácidos. O medicamento pode ficar com um sabor amargo.
- Não junte o líquido ao pó no seu recipiente de origem.

Ao tomar este medicamento

- **Tome Viracept com uma refeição. Isto ajuda o seu corpo a tirar benefício total do seu medicamento.**
- Tome a mistura toda que preparar de cada vez. Isto garante que recebe a quantidade certa do seu medicamento.
- Tome as suas doses todas na altura certa todos os dias. Isto ajuda a que o medicamento atue o melhor possível.
- Não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico em primeiro lugar.

Que quantidade tomar

Adultos e crianças com mais de 13 anos

Viracept pó pode ser tomado ou duas ou três vezes por dia com uma refeição. A tabela 1 seguinte indica as doses habituais.

Tabela 1

Dose para adultos e crianças com mais de 13 anos			
Quantas vezes tomar	Número de colheres		Quantidade que toma de cada vez (em gramas)
	Colher azul (5 g)	Colher branca (1 g)	
Duas vezes por dia	5	–	25 g
Três vezes por dia	3	–	15 g

Crianças dos 3 aos 13 anos

Para crianças dos 3 aos 13 anos, a dose recomendada de Viracept pó baseia-se no peso corporal da criança. Irá dar este medicamento à sua criança ou duas ou três vezes por dia com uma refeição.

As diferentes maneiras de dar este medicamento são indicadas abaixo em tabelas separadas.

- **Tabela 2:** se der este medicamento **duas vezes por dia**, irá dar de cada vez 50-55 mg de nelfinavir por cada kg de peso corporal.
- **Tabela 3:** se der este medicamento **três vezes por dia**, irá dar de cada vez 25-35 mg de nelfinavir por cada kg de peso corporal.

Tabela 2

Dose a dar duas vezes por dia a crianças com idade entre os 3 e 13 anos				
Peso corporal da sua criança	Número de colheres			Quantidade a dar de cada vez (em gramas)
	Colher azul (5 g)	Colher branca (1 g)		
7,5 a 8,5 kg	1	mais	3	8 g
8,5 a 10,5 kg	2		-	10 g
10,5 a 12 kg	2	mais	2	12 g
12 a 14 kg	2	mais	4	14 g
14 a 16 kg	3	mais	1	16 g
16 a 18 kg	3	mais	3	18 g
18 a 22 kg	4	mais	1	21 g
acima de 22 kg	5		-	25 g

Tabela 3

Dose a dar três vezes por dia a crianças com idade entre 3 e 13 anos			
Peso corporal da sua criança	Número de colheres		Quantidade a dar de cada vez (em gramas)
	Colher azul (5 g)	Colher branca (1 g)	
7,5 a 8,5 kg	1		5 g
8,5 a 10,5 kg	1	mais 1	6 g
10,5 a 12 kg	1	mais 2	7 g
12 a 14 kg	1	mais 3	8 g
14 a 16 kg	2		10 g
16 a 18 kg	2	mais 1	11 g
18 a 22 kg	2	mais 3	13 g
acima de 22 kg	3		15 g

Se tomar mais Viracept do que deveria

Se tiver tomado mais Viracept do que deveria, fale com o seu médico ou farmacêutico ou dirija-se ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Entre outras coisas, a ingestão de doses excessivas de Viracept pode causar problemas no seu ritmo cardíaco.

Caso se tenha esquecido de tomar Viracept

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar.

- No entanto, se estiver quase na hora da próxima dose, não tome a dose esquecida.
- Não tome uma dose dupla para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Viracept

Não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico em primeiro lugar. Tome as suas doses todas na altura certa todos os dias. Isto ajuda a que o medicamento atue o melhor possível.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Viracept pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento.

Contacte o seu médico de imediato, se notar algum dos seguintes efeitos secundários:

- **Reações alérgicas.** Os sinais podem incluir dificuldade em respirar, febre, comichão, inchaço da face e erupção cutânea que, por vezes, pode formar bolhas.
- **Aumento de hemorragias no caso de ter hemofilia.** Se tiver hemofilia tipo A ou B, em casos graves a hemorragia pode aumentar.
- **Doença óssea (osteonecrose).** Os sinais podem incluir rigidez articular, mal-estar e dores nas articulações (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Alguns doentes a fazer tratamento antiretroviral combinado podem desenvolver uma doença óssea designada osteonecrose (morte de tecido ósseo causada pela perda de fluxo de sangue ao osso).
- **Infeção.** Em alguns doentes com infeção avançada por VIH e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes.

Se notar quaisquer dos efeitos acima descritos, por favor informe imediatamente o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis que deve falar com o seu médico

Se apresentar algum dos efeitos secundários mencionados nesta lista ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor informe o seu médico.

Muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas):

- Diarreia

Frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas):

- Erupções cutâneas
- Flatulência (gases)
- Má disposição
- Baixo número de um tipo particular de glóbulos brancos que combatem as infeções (neutrófilos)
- Resultados anómalos nas análises ao sangue destinadas a avaliar o funcionamento do fígado ou dos músculos

Pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas):

- Sensação de enjoo
- Pancreatite. Os sinais incluem dores severas no estômago que se estendem às costas
- A terapêutica antirretroviral combinada pode provocar alterações na forma corporal devido a alterações da distribuição da gordura. Estas alterações podem incluir perda de gordura das pernas, braços e face, aumento da gordura no abdómen (ventre) e noutros órgãos internos, desenvolvimento mamário e nódulos de gordura na região posterior do pescoço (“cachaço de búfalo”). Não se conhecem ainda a causa e os efeitos a longo prazo destes problemas.

Raros (afetam menos de 1 em 1000 pessoas):

- Pele ou olhos amarelos. Pode ser um sinal de um problema do fígado, como hepatite ou icterícia
- Uma forma grave de erupção cutânea (eritema multiforme)
- Inchaço do ventre (abdómen)
- Açúcar elevado no sangue (diabetes) ou agravamento da diabetes
- Foram descritos casos raros de dor, sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente quando se faz terapêutica antirretroviral combinada, que inclui inibidores da protease e análogos dos nucleósidos. Em ocasiões raras estes problemas musculares foram graves causando degeneração muscular (rabdomiólise)

Outros efeitos secundários que também foram descritos:

- O tratamento antirretroviral combinado também pode causar ácido láctico e açúcar no sangue elevados, hiperlipidemia (gordura no sangue aumentada) e resistência à insulina
- Números baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- Doença do pulmão (pneumonia)
- Casos de diabetes mellitus ou níveis de açúcar no sangue aumentados foram descritos em doentes a fazer este tratamento ou outro inibidor da protease

Efeitos secundários em crianças

Cerca de 400 crianças (com idades dos 0 aos 13 anos) receberam Viracept nos ensaios clínicos. Os efeitos secundários observados em crianças são semelhantes aos observados nos adultos. O efeito secundário mais frequentemente comunicado em crianças é a diarreia. Os efeitos secundários só raramente resultaram na paragem da administração de Viracept.

5. COMO CONSERVAR VIRACEPT

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilizar após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem

- Não conservar acima de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem.
- A solução preparada pode ser conservada até 6 horas no frigorífico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Viracept

- A substância ativa no Viracept é o nelfinavir. Cada grama de pó oral contém uma quantidade de mesilato de nelfinavir que perfaz 50 mg de nelfinavir.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, maltodextrina, fosfato de potássio dibásico, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulose, aspartamo (E951), palmitato de sacarose e aromatizantes naturais e artificiais.

Qual o aspeto de Viracept e conteúdo da embalagem

Viracept 50 mg/g pó oral é um pó branco ou esbranquiçado. É fornecido em frascos de plástico com tampas de plástico resistentes à abertura por crianças. Cada frasco contém 144 gramas de pó oral e é fornecido com uma colher-medida de 1 grama (branca) e uma colher-medida de 5 gramas (azul).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

Malta
(See United Kingdom)

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 77 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 703 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 76 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

VIRACEPT 250 mg comprimidos revestidos por película Nelfinavir

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se tornar incómodo, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Viracept e para que é utilizado
2. Antes de tomar Viracept
3. Como tomar Viracept
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Viracept
6. Outras informações

1. O QUE É VIRACEPT E PARA QUE É UTILIZADO

O que é Viracept

Viracept contém um medicamento designado nelfinavir, o qual é um “inibidor da protease”. Faz parte de uma classe de medicamentos designados “antirretrovirais”.

Para que é utilizado Viracept

Viracept é utilizado com outros medicamentos antirretrovirais para:

- Atuar contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Ajuda a reduzir o número de partículas de VIH no seu sangue.
- Aumentar o número de determinadas células no seu sangue que ajudam a combater a infeção. Estas células são designadas glóbulos brancos CD4. O seu número é particularmente reduzido quando se tem uma infeção pelo VIH. Esta situação pode levar a um aumento do risco de diversos tipos de infeção.

Viracept não é uma cura para a infeção por VIH. Poderá continuar a contrair infeções ou outras doenças associadas a infeção por VIH. O tratamento com Viracept não impede que transmita o VIH a outros através de contacto com o sangue ou de contacto sexual. Portanto, deve continuar a tomar precauções adequadas para evitar transmitir o vírus a outras pessoas quando está a tomar Viracept.

2. ANTES DE TOMAR VIRACEPT

Não tome Viracept se:

- Tem alergia ao nelfinavir ou a qualquer outro componente (indicado na Secção 6 “Outras informações”).
- Está a tomar um medicamento indicado na primeira parte da Secção 2 “Ao tomar outros medicamentos”, “Não tome Viracept”.

Não tome Viracept se apresentar alguma destas situações.

Tome especial cuidado com Viracept:

Verifique com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept se:

- Tem problemas dos rins
- Tem açúcar no sangue elevado (diabetes)
- Tem um problema raro do sangue de tipo familiar designado “hemofilia”.
- Tem uma doença do fígado causada por hepatite B ou C. O seu médico pode querer que realize regularmente análises de sangue.

Se apresentar alguma das situações acima descritas ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept.

Doentes com doença do fígado

Doentes com hepatite B ou C crónicas e tratados com fármacos antirretrovirais estão em maior risco de vir a sofrer acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais, e podem ter que fazer análises de sangue para controlo do funcionamento do fígado. Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença do fígado.

Gordura corporal

O tratamento antirretroviral combinado pode causar alterações na forma do corpo devido a alterações na distribuição da gordura. Estas alterações podem incluir perda de gordura das pernas, braços e face, aumento da gordura no abdómen (ventre) e outros órgãos internos, desenvolvimento mamário e nódulos de gordura na região posterior do pescoço (“cachaço de búfalo”). Não se conhecem ainda as causas e os efeitos a longo prazo destas situações. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal.

Sinais de infeções anteriores

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Doença óssea (osteonecrose)

Alguns doentes em tratamento antirretroviral combinado podem desenvolver uma doença óssea designada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de fluxo de sangue ao osso). A duração do tratamento antirretroviral combinado, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe imediatamente o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Ao tomar Viracept com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. Estão incluídos os medicamentos que compra sem receita médica e os medicamentos à base de plantas. O Viracept pode afetar o modo de ação de outros medicamentos. Também alguns medicamentos podem afetar o modo de ação do Viracept.

Não tome Viracept e informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos derivados da ergotamina, tais como cabergolina, ergotamina ou lisuride (para a Doença de Parkinson ou enxaqueca)
- Produtos à base de plantas contendo hipericão (para a depressão ou melhorar o humor)
- Rifampicina (para a tuberculose (TB))
- Terfenadina ou astemizol (para alergias)
- Pimozida (para problemas de saúde mental)
- Amiodarona ou quinidina (para o batimento cardíaco irregular)
- **Fenobarbital ou carbamazepina (para convulsões ou epilepsia)**

- Triazolam ou midazolam oral tomados pela boca (para a ansiedade ou para ajudar a dormir)
- Cisaprida (para a azia ou problemas do aparelho digestivo)
- Omeprazol (para úlceras de estômago ou intestino)
- Alfuzosina (para a hiperplasia benigna da próstata (HBP))
- Sildenafil (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP))
- Sinvastatina ou lovastatina (para baixar o colesterol do sangue)

Não tome Viracept e informe o seu médico ou farmacêutico se apresentar alguma destas situações. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Outros medicamentos para a infeção por VIH, tais como ritonavir, indinavir, saquinavir e delavirdina, amprenavir, efavirenz ou nevirapina.
- Contracetivos orais (a pílula). Viracept pode impedir a ação da pílula, pelo que deve utilizar outros métodos de contraceção (como preservativos) enquanto estiver a tomar Viracept.
- Bloqueadores dos canais de cálcio, tais como bepridil (para problemas do coração)
- Medicamentos imunossupressores tais como tacrolimus ou ciclosporina
- Medicamentos que baixam a acidez do estômago, tais como lanzoprazol
- Fluticasona (para a febre dos fenos)
- Fenitoína (para convulsões ou epilepsia)
- Metadona (para dependência de drogas)
- Sildenafil (para obter ou manter uma ereção)
- Tadalafil (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP), ou para obter ou manter a ereção)
- Vardenafil (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP), ou para obter ou manter a ereção)
- Cetoconazol, itraconazol ou fluconazol (para infeções fúngicas)
- Rifabutina, eritromicina ou claritromicina (para infeções bacterianas)
- Midazolam dado por injeção ou diazepam (para a ansiedade ou ajudar a dormir)
- Fluoxetina, paroxetina, imipramina e amitriptilina ou trazodona (para a depressão)
- Atorvastatina ou outras estatinas (para baixar o colesterol do sangue)
- Salmeterol (para a asma ou para a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC))
- Varfarina (para baixar o risco de coágulos sanguíneos no seu organismo)
- Colquicina (para crises de gota ou para a febre mediterrânica)
- Bosentano (para a hipertensão arterial pulmonar (HAP))

Se apresentar alguma das situações acima descritas ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viracept.

Ao tomar Viracept com alimentos e bebidas

Tome Viracept com uma refeição. Isto ajuda o seu corpo a tirar benefício completo do seu medicamento.

Gravidez, contraceção e aleitamento

- Fale com o seu médico antes de tomar Viracept se estiver grávida ou se planeia engravidar.
- Não amamente enquanto estiver a tomar Viracept porque o VIH pode passar para o bebé.
- Viracept pode impedir a ação dos contracetivos orais (a pílula), pelo que deve utilizar outros métodos de contraceção (como os preservativos) enquanto estiver a tomar Viracept.
- Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que o Viracept afete a sua capacidade de conduzir e utilizar ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR VIRACEPT

Tomar Viracept sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. As doses habituais são descritas abaixo. Por favor, siga estas instruções cuidadosamente para beneficiar totalmente do Viracept.

Os comprimidos de Viracept são tomados pela boca. Os comprimidos de Viracept devem ser engolidos inteiros e tomados com uma refeição. Para adultos ou crianças que sejam incapazes de tomar comprimidos, Viracept comprimidos pode ser colocado em água e tomado do seguinte modo:

- Coloque os comprimidos em meio copo de água e agite com uma colher.
- Uma vez dispersos os comprimidos, misture completamente o líquido turvo azulado e beba-o imediatamente.
- Enxague o resíduo com meio copo de água e engula o líquido resultante para assegurar que toma a dose completa.

Não se recomenda tomar alimentos ou sumos ácidos (por ex. sumo de laranja, sumo de maçã ou compota de maçã) em conjunto com VIRACEPT, porque a mistura pode ter um sabor ácido.

Alternativamente, pode ser tomado Viracept 50 mg/g pó oral. Se desejar tomar o pó em vez dos comprimidos, por favor veja o Folheto Informativo do Viracept 50 mg/g pó oral.

Ao tomar este medicamento

- Tome Viracept com uma refeição. Isto ajuda o seu corpo a tirar benefício total do seu medicamento.
- Tome as suas doses todas na altura certa todos os dias. Isto ajuda a que o medicamento atue o melhor possível.
- Não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico em primeiro lugar.

Que quantidade tomar

Adultos e crianças com mais de 13 anos

Viracept comprimidos pode ser tomado duas vezes ou três vezes por dia com uma refeição. A tabela 1 seguinte indica as doses habituais.

Tabela 1

Dose para adultos e crianças com mais de 13 anos		
<u>Quantas vezes toma</u>	<u>Número de comprimidos</u>	<u>Quantidade que toma de cada vez (em miligramas)</u>
Dois vezes por dia	5	1250 mg
Três vezes por dia	3	750 mg

Crianças dos 3 aos 13 anos

Para crianças dos 3 aos 13 anos, a dose recomendada de Viracept comprimidos é baseada no peso corporal da criança. Monitorize cuidadosamente o aumento de peso da sua criança para assegurar a toma da dose diária total apropriada. • Quando a sua criança pesar 18 Kg ou mais, pode dar os comprimidos duas ou três vezes ao dia;

- Quando a sua criança pesar 18 Kg ou menos, tem de dar os comprimidos três vezes por dia.

As diferentes maneiras de dar este medicamento são indicadas abaixo em tabelas separadas.

- **Tabela 2:** se der este medicamento **duas vezes por dia** (para crianças que pesem 18 kg ou mais), irá dar de cada vez 50-55 mg de nelfinavir por cada kg de peso corporal.
- **Tabela 3:** se der este medicamento **três vezes por dia**, irá dar de cada vez 25-35 mg de nelfinavir por cada kg de peso corporal, exceto para crianças que pesem 10,5 a 12 Kg, 12 a 14 kg e 18 a 22 kg. Estas crianças irão receber um número diferente de comprimidos com cada refeição. A tabela também mostra o número total recomendado de Viracept comprimidos que as crianças irão receber em cada dia, com base no respetivo peso.

Tabela 2

Dose a dar duas vezes por dia a crianças com idade entre 3 e 13 anos que pesem mais de 18 kg	
Peso corporal da sua criança	Número de comprimidos
18 a 22 Kg	4
Acima de 22 Kg	5

Tabela 3

Dose a dar três vezes ao dia a crianças com idades entre 3 e 13 anos que pesem mais de 7,5 kg				
Peso corporal da sua criança	Número de comprimidos recomendado com cada refeição			Número total de comprimidos por dia
	Número de comprimidos ao pequeno-almoço	Número de comprimidos ao almoço	Número de comprimidos ao jantar	
7,5 a 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 a 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 a 12 kg*	2	1	1	4
12 a 14 kg*	2	1	2	5
14 a 16 kg	2	2	2	6
16 a 18 kg	2	2	2	6
18 a 22 kg*	3	2	2	7
Acima de 22 kg	3	3	3	9

* As crianças com estes pesos não receber um número desigual de comprimidos durante o dia. O seu médico deverá monitorizar o número de partículas de VIH e o número de glóbulos brancos CD4 no sangue da sua criança para assegurar que o medicamento atue da melhor forma.

É muito importante que o número correto de comprimidos seja tomado em cada dose. Deverá monitorizar a sua criança para assegurar que o número recomendado de comprimidos seja tomado em cada dose, com as refeições, para cada grupo de peso.

Não tome mais Viracept do que deveria

Se tiver tomado mais Viracept do que deveria, fale com o seu médico ou farmacêutico ou dirija-se ao hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Entre outras coisas, a ingestão de doses excessivas de Viracept pode causar problemas ao seu ritmo cardíaco.

Caso se tenha esquecido de tomar Viracept

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar.

- No entanto, se estiver quase na hora da próxima dose, não tome a dose esquecida.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Viracept

Continue a tomar este medicamento até que o seu médico lhe diga para parar.

Não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico em primeiro lugar. Tome as suas doses todas na altura certa todos os dias. Isto ajuda a que o medicamento atue o melhor possível.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Viracept pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento.

Contacte o seu médico de imediato, se notar algum dos seguintes efeitos secundários:

- **Reações alérgicas.** Os sinais podem incluir dificuldade em respirar, febre, comichão, inchaço da face e erupção cutânea que, por vezes, pode formar bolhas.
- **Aumento de hemorragias no caso de ter hemofilia.** Se tiver hemofilia tipo A ou B, em casos raros a hemorragia pode aumentar.
- **Doença óssea (osteonecrose).** Os sinais podem incluir rigidez articular, inchaço e dores nas articulações (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Alguns doentes a fazer tratamento antiretroviral combinado podem desenvolver uma doença óssea designada osteonecrose (morte de tecido ósseo causada pela perda de afluxo de sangue ao osso).
- **Infeção.** Em alguns doentes com infeção avançada por VIH e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes.

Se notar quaisquer dos efeitos acima descritos, por favor informe imediatamente o seu médico.

Outros efeitos secundários possíveis que deve falar com o seu médico

Se apresentar algum dos efeitos secundários mencionados nesta lista ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor informe o seu médico.

Muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas):

- Diarreia

Frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas):

- Erupções cutâneas
- Flatulência (gases)
- Má disposição
- Baixo número de um tipo particular de glóbulos brancos que combatem as infeções (neutrófilos)
- Resultados anómalos nas análises ao sangue destinadas a avaliar o funcionamento do fígado ou dos músculos

Pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas):

- Sensação de enjoo
- Pancreatite. Os sinais incluem dores severas no estômago que se estendem às costas
- A terapêutica antirretroviral combinada pode provocar alterações na forma corporal devido a alterações da distribuição da gordura. Estas alterações podem incluir perda de gordura das pernas, braços e face, aumento da gordura no abdómen (ventre) e noutros órgãos internos, desenvolvimento mamário e nódulos de gordura na região posterior do pescoço (“cachaço de búfalo”). Não se conhecem ainda a causa e os efeitos a longo prazo destes problemas.

Raros (afetam menos de 1 em 1000 pessoas):

- Pele ou olhos amarelos. Pode ser um sinal de um problema do fígado, como hepatite ou icterícia
- Uma forma grave de erupção cutânea (eritema multiforme)
- Inchaço do ventre (abdómen)
- Açúcar elevado no sangue (diabetes) ou agravamento da diabetes
- Foram descritos casos raros de dor, sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente quando se faz terapêutica antirretroviral combinada, que inclui inibidores da protease e análogos dos nucleósidos. Em ocasiões raras estes problemas musculares foram graves causando degeneração muscular (rabdomiólise).

Outros efeitos secundários que também foram descritos:

- O tratamento antirretroviral combinado também pode causar ácido láctico e açúcar no sangue elevados, hiperlipidemia (gordura no sangue aumentada) e resistência à insulina
- Números baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- Doença do pulmão (pneumonia)
- Casos de diabetes mellitus ou níveis de açúcar no sangue aumentados foram descritos em doentes a fazer este tratamento ou outro inibidor da protease

Efeitos secundários em crianças

Cerca de 400 crianças (com idades dos 0 aos 13 anos) receberam Viracept nos ensaios clínicos. Os efeitos secundários observados em crianças são semelhantes aos observados nos adultos. O efeito secundário mais frequentemente comunicado em crianças é a diarreia. Os efeitos secundários só raramente resultaram na paragem da administração de Viracept.

5. COMO CONSERVAR VIRACEPT

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilizar após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem.
- Não conservar acima de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem

6. OUTRAS INFORMAÇÕES**Qual a composição de Viracept**

- A substância ativa no Viracept é o nelfinavir. Cada comprimido contém 250 mg de nelfinavir.
- Os outros componentes são silicato de cálcio, crospovidona, estearato de magnésio, indigo carmim (E162), amido de milho, hipromelose e triacetato de glicerol.

Qual o aspeto de Viracept e conteúdo da embalagem

Viracept comprimidos revestidos por película é fornecido em frascos de plástico com tampa de plástico resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 270 ou 300 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Títular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barrel-Str.1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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) 34 - 438050

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 80 00

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet, no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.