

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VIRACEPT 50 mg/g peroralni prašek

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsebnik vsebuje 144 g peroralnega praška. Vsak gram peroralnega praška vsebuje 50 mg nelfinavirja v obliki nelfinavirjevega mesilata.

Pomožne snovi:

- vsebuje saharozo palmitat: 10,0 mg na gram peroralnega praška. 10,0 mg saharoze palmitat, ki je ester, teoretično ustreza največ 5,9 mg saharoze, ko je popolnoma hidrolizirana.
- vsebuje aspartam (E951): 20,0 mg aspartama na gram peroralnega praška.
- vsebuje kalij: 50,0 mg kalijevega hidrogenfosfata ustreza 22,5 mg kalija na gram peroralnega praška.

Glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralni prašek.

Bel do skoraj bel amorfen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VIRACEPT je indicirano za kombinirano protiretrovirusno zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih tri leta ali več, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Izbira nelfinavirja pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz (PI – “*protease inhibitor*”), mora biti osnovana na testiranju virusne odpornosti posameznika in predhodnega zdravljenja.

Glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom VIRACEPT mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Zdravilo VIRACEPT je treba jemati peroralno in vedno skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, starejši od 13 let: tablete VIRACEPT 250 mg so priporočljive za odrasle in starejše otroke (glejte Povzetek glavnih značilnosti za tablete VIRACEPT 250 mg). Priporočeni odmerki peroralnega praška VIRACEPT 50 mg/g za bolnike, ki niso zmožni jemati tablet, je **1250 mg dvakrat na dan ali 750 mg trikrat na dan**. Vsi bolniki, starejši od 13 let, morajo vzeti **ali** 5 poravnanih modrih 5-g meric dvakrat na dan **ali** 3 poravnane modre 5-g merice praška trikrat na dan.

Učinkovitost odmerjanja dvakrat na dan v primerjavi z odmerjanjem trikrat na dan so proučevali v glavnem pri bolnikih, ki se še niso zdravili s PI (glejte poglavje 5.1).

Bolniki, stari 3 do 13 let: za otroke je priporočeni začetni odmerek **50 do 55 mg/kg telesne mase dvakrat na dan ali 25 do 35 mg/kg telesne mase trikrat na dan**. Otroci, ki lahko jemljejo tablete,

lahko namesto praška zaužijejo VIRACEPT tablete 250 mg (glejte Povzetek glavnih značilnosti za tablete VIRACEPT).

Priporočeni odmerek peroralnega praška VIRACEPT za **otroke, stare od 3 do 13 let, pri odmerjanju dvakrat na dan z uporabo kombinacije bele 1-g in modre 5-g merice** je prikazan v spodnji preglednici. Zdravnik naj bolnika pouči, kako naj uporabi ročaj druge merice za odstranitev presežka praška s prve merice, da bo izravnal njeno površino.

Odmerek za dajanje 2-krat na dan otrokom starim od 3 do 13 let			
<u>bolnikova telesna masa v kg</u>	<u>modra merica</u> 5 gramov	<u>bela merica</u> 1 gram	<u>skupno gramov praška na odmerek</u>
7,5 do 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 do 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 do 12 kg	2	plus 2	12 g
12 do 14 kg	2	plus 4	14 g
14 do 16 kg	3	plus 1	16 g
16 do 18 kg	3	plus 3	18 g
18 do 22 kg	4	plus 1	21 g
nad 22 kg	5	-	25 g

Priporočeni odmerek peroralnega praška VIRACEPT za **otroke, stare od 3 do 13 let, pri odmerjanju trikrat na dan z uporabo kombinacije bele 1-g in modre 5-g merice** je prikazan v spodnji preglednici. Zdravnik naj bolnika pouči, kako naj uporabi ročaj druge merice za odstranitev presežka praška s prve merice, da bo izravnal njeno površino.

Odmerek za dajanje 3-krat na dan otrokom starim od 3 do 13 let			
<u>bolnikova telesna masa v kg</u>	<u>modra merica</u> 5 gramov	<u>bela merica</u> 1 gram	<u>skupno gramov praška na odmerek</u>
7,5 do 8,5 kg	1		5 g
8,5 do 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 do 12 kg	1	plus 2	7 g
12 do 14 kg	1	plus 3	8 g
14 do 16 kg	2		10 g
16 do 18 kg	2	plus 1	11 g
18 do 22 kg	2	plus 3	13 g
nad 22 kg	3	-	15 g

Peroralni prašek VIRACEPT 50 mg/g lahko mešamo z majhno količino vode, mleka, nadaljevalnih formul za majhne otroke, nadaljevalnih formul za majhne otroke, izdelanih iz izolatov beljakovin iz soje, sojinega mleka, prehranskih dopolnil ali pudinga. Po mešanju je treba zaužiti celotno količino, da se prejme celotni odmerek. Če mešanica ni zaužita takoj, se lahko shranjuje v hladilniku, vendar ne več kot 6 ur. Praška VIRACEPT ni priporočljivo jemati s kisljo hrano ali sokovi (npr. pomarančni sok, jabolčni sok, jabolčna čežana), ker je takšna mešanica lahko grenkega okusa. Peroralnega praška VIRACEPT se ne sme rekonstituirati z vodo v originalnem vsebniku.

Ledvična in jetrna okvara: za HIV pozitivne bolnike z ledvično okvaro podatkov ni na voljo, zato posebnih priporočil o odmerjanju ni (glejte poglavje 4.4). Nelfinavir se v glavnem presnavlja in izloča

skozi jetra. Ustrezni podatki za bolnike z jetrno okvaro ni, zato ni posebnih priporočil o odmerjanju (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je pri jemanju zdravila VIRACEPT potrebna previdnost.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Sočasno jemanje z zdravili, ki imajo ozko terapevtsko okno in ki so substrati za CYP3A4 [npr. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kvinidin, pimoizid, triazolam, peroralno dan midazolam (za previdnost pri parenteralnih oblikah midazolama glejte poglavje 4.5), derivati ergot, lovastatin in simvastatin, alfuzosin in sildenafil, kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za uporabo sildenafil in drugih zaviralcev PDE-5 pri bolnikih z erektilno disfunkcijo glejte poglavje 4.5)].

Močni induktorji CYP3A (npr. rifampicin, fenobarbital in karbamazepin) zmanjšajo plazemske koncentracije nelfinavirja.

Sočasno jemanje rifampicina je kontraindicirano zaradi zmanjšane izpostavljenosti nelfinavirju. Zdravniki ne smejo uporabiti močnih induktorjev CYP3A4 v kombinaciji z zdravilom Viracept in morajo razmisliti o drugih možnostih zdravljenja, če bolnik jemlje zdravilo VIRACEPT (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), se med jemanjem nelfinavirja ne smejo uporabljati, ker se lahko zmanjšata koncentracija nelfinavirja v plazmi in njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5).

Zdravila VIRACEPT ne smemo sočasno jemati z omeprazolom zaradi zmanjšane izpostavljenosti nelfinavirju in njegovemu aktivnemu presnovku M8 (ferebutil hidroksinelfinavir). Zaradi tega lahko pride do izgube virološkega odziva in možne rezistence na zdravilo VIRACEPT (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom moramo povedati, da zdravilo VIRACEPT ne ozdravi okužbe z virusom HIV, da se lahko razvoj okužb ali drugih bolezni, povezanih s HIV, nadaljuje, in da zdravilo VIRACEPT ne odpravi tveganja prenosa okužbe s HIV s spolnim stikom ali okuženo krvjo.

Sindrom imunske reaktivacije: pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Jetrno obolenje: varnost in učinkovitost nelfinavirja pri bolnikih, ki imajo hude motnje jetrnega delovanja, nista bili raziskani. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki jih zdravimo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja povečano tveganje za razvoj hudih in potencialno smrtnih jetrnih neželenih dogodkov. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju hepatitisa B ali C, prosimo, glejte tudi ustrezna navodila za uporabo teh zdravil.

Bolniki s predhodno jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo pri kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju povečano pogostnost nepravilnosti jetrne funkcije. Treba jih je spremljati v skladu s standardno prakso. Če se pri takih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja jetrnega obolenja, je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja. Uporabe nelfinavirja pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro niso proučevali. Ker takih študij ni na voljo, je potrebna previdnost, saj se lahko pojavi povečanje koncentracij nelfinavirja in/ali zvišanje koncentracij jetrnih encimov.

Bolniki z jetrno okvaro ne smejo prejeti kolhicina in zdravila VIRACEPT.

Osteonekroza: čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Ledvična okvara: ker se nelfinavir močno veže na plazemske proteine, je malo verjetno, da se pomembno izloča s hemodializo ali peritonealno dializo. Previdnostni ukrepi zato pri teh bolnikih niso potrebni.

Bolniki z ledvično okvaro ne smejo prejeti kolhicina in zdravila VIRACEPT.

Sladkorna bolezen in hiperglikemija: pri bolnikih, ki so jemali PI, so zasledili pojav sladkorne bolezni, hiperglikemijo ali poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni. Hiperglikemija je bila pri nekaterih bolnikih huda, v posameznih primerih tudi povezana s ketoacidozo. Mnogi od teh bolnikov so imeli dodatna obolenja, nekatere od njih je bilo treba zdraviti z učinkovinami, povezanimi z razvojem sladkorne bolezni ali hiperglikemije.

Bolniki z hemofilijo: pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih s PI, so se pojavile povečane krvavitve, vključno s spontanimi kožnimi hematomi, in krvavitvami v sklepe. Nekateri bolniki so dodatno prejeli faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov so zdravljenje s PI nadaljevali ali ponovno vpeljali, če je bilo prekinjeno. Čeprav mehanizem delovanja še ni pojasnjen, obstaja vzročna povezava. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti povečane krvavitve.

Lipodistrofija: kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je pri nekaterih bolnikih s HIV povezano s prerazporeditvijo telesne maščobe (pridobljena lipodistrofija). Dolgoročne posledice teh dogodkov za zdaj niso znane. Poznavanje mehanizma je nepopolno. Ostajajo hipoteze o povezavi med visceralno lipomatozo in PI ter lipoatrofijo in nukleozidnimi analogi zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTI - "nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors"). Večje tveganje za lipodistrofijo povezujejo s posameznimi dejavniki, kot so višja starost, in z dejavniki povezanimi z zdravilom, kot je dalj časa trajajoče protiretrovirusno zdravljenje in s tem povezane presnovne motnje. Pri kliničnih pregledih je treba oceniti telesne znake prerazporeditve maščevja. Treba je razmisliti še o merjenju serumskih lipidov in krvnega sladkorja, da tešče. Motnje lipidov je treba ustrezno klinično obravnavati (glejte poglavje 4.8).

Zaviralci PDE-5: pri predpisovanju sildenafil, tadalafil ali verdenafila za zdravljenje erektilne disfunkcije pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo VIRACEPT, je potrebna posebna previdnost. Pri sočasno danem zdravilu VIRACEPT s temi zdravili se pričakuje, da se bo njihova koncentracija povečala, kar lahko privede do z njimi povezanih neželenih učinkov kot so hipotenzija, sinkopa, spremembe vida in podaljšanje erekcije (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba sildenafil, predpisanega za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, z zdravilom VIRACEPT je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini): zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko medsebojno delujejo z zaviralci proteaz in povečajo tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Sočasna uporaba zaviralcev proteaz z lovastatinom ali simvastatinom je kontraindicirana. Drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko prav tako medsebojno delujejo z zaviralci proteaz in se morajo uporabljati s previdnostjo.

Pomožne snovi: peroralni prašek VIRACEPT vsebuje sladilo aspartam (E951). Aspartam je izvor fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

Peroralni prašek VIRACEPT vsebuje kalij.

Peroralni prašek VIRACEPT vsebuje tudi saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorbcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Za dodatne informacije o pomožnih snoveh glejte tudi poglavje 2 in 6.1.

Sočasno jemanje salmeterola in zdravila VIRACEPT se ne priporoča. Kombinacija lahko povzroči povečano tveganje za kardiovaskularne neželene dogodke, povezane s salmeterolom, vključno z podaljšanim QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nelfinavir se v glavnem presnavlja z izoencimi CYP3A4 in CYP2C19 citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Nelfinavir je tudi zaviralec CYP 3A4. Glede na podatke *in vitro* nelfinavir v terapevtskih koncentracijah najverjetneje ne zavira drugih izoencimskih oblik citokroma P450.

Kombinacija z drugimi zdravili: previdnost je potrebna pri jemanju zdravila VIRACEPT skupaj z snovmi, ki so induktorji ali zaviralci, in/ali substrati za CYP3A4; takšne kombinacije lahko potrebujejo prilagoditev odmerka (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.8).

Substrati za CYP3A4: sočasno jemanje sledečih snovi, ki so substrati za CYP3A4 in, ki imajo ozko terapevtsko okno, je kontraindicirano: terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kvinidin, derivati ergot, pimoizid, peroralni midazolam, triazolam, alfuzosin in sildenafil. Kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zaviralcev proteaz s sildenafilom se pričakuje znatno povečanje koncentracij sildenafila, kar lahko privede do povečanega pojava s sildenafilom povezanih neželenih dogodkov, vključno s hipotenzijo, spremembami vida in priapizmom.

Za druge substrate CYP3A4 bo potrebno zmanjšanje odmerka ali razmislek o drugih možnostih zdravljenja (Preglednica 1).

Sočasno jemanje nelfinavirja s flutikazonpropionatom lahko poveča plazemske koncentracije flutikazonpropionata. Razmislite o uporabi drugih zdravil, kot je beklometazon, ki se ne presnavljajo s CYP3A4.

Sočasna uporaba trazodona in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije trazodona in zato je treba razmisliti o nižjem odmerku trazodona.

Sočasno jemanje nelfinavirja s simvastatinom ali lovastatinom lahko privede do značilnega povečanja plazemskih koncentracij simvastatina in lovastatina in je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Razmislite o uporabi drugih zdravil, kot sta pravastatin ali fluvastatin, ki niso substrati CYP3A4.

Drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko prav tako medsebojno delujejo z zaviralci proteaz in se morajo uporabljati s previdnostjo.

Sočasno jemanje salmeterola in zdravila VIRACEPT se ne priporoča. Kombinacija lahko povzroči povečano tveganje za kardiovaskularne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno z podaljšanim QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.

Sočasno jemanje varfarina in zdravila VIRACEPT lahko vpliva na koncentracije varfarina. Med zdravljenjem z zdravilom VIRACEPT, še posebej pri uvajanju zdravljenja, se priporoča pozorno spremljanje mednarodnega umerjenega razmerja (IRN – International normalized ration).

Induktorji presnovnih encimov: močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital in karbamazepin) lahko zmanjšajo plazemske koncentracije nelfinavirja in njihova sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi snovi, ki inducirajo CYP3A4, je potrebna previdnost. Pričakovati je, da bodo plazemske koncentracije midazolama značilno višje pri peroralnem dajanju midazolama. Nelfinavirja zato ne smemo dajati sočasno z midazolamom, danim peroralno. Če se nelfinavir daje sočasno s parenteralno obliko midazolama, se mora to izvesti v enoti za intenzivno nego, ki zagotavlja natančno klinično spremljanje. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti, če je bil dan več kot en odmerek midazolama (Preglednica 1).

Zaviralci presnovnih encimov: sočasno jemanje nelfinavirja z zaviralci CYP2C19 (npr. flukonazol, fluoksetin, paroksetin, lansoprazol, imipramin, amitriptilin in diazepam) lahko zmanjša pretvorbo nelfinavirja v njegov glavni aktivni presnovek M8 (terc-butil hidroksinelfinavir) in posledično poveča koncentracije nelfinavirja v plazmi (glejte poglavje 5.2). Na voljo so omejeni podatki kliničnih preskušanj bolnikov, ki so sočasno z nelfinavirjem jemali eno ali več od teh zdravil, nakazujejo pa, da klinično značilen učinek na varnost in učinkovitost ni verjeten. Vendar pa takega učinka ne moremo izključiti.

V preglednici 1 so opisane interakcije nelfinavirja in izbranih zdravil, ki opisujejo vpliv nelfinavirja na farmakokinetiko sočasno danih zdravil in vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko nelfinavirja.

Preglednica 1: Medsebojno delovanje zdravil in priporočeni odmerki pri uporabi z drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
Nukleozidni analogi zaviralcev reverzne transkriptaze		
		Klinično pomembnih medsebojnih delovanj med nelfinavirjem in nukleozidnimi analogi (posebno kombinacije zidovudin in lavimudin, stavudin ter stavudin in didanozin) <u>niso</u> opazili. Za zdaj ni dokazov za nezadostno učinkovitost zidovudina v CZS, ki bi jih lahko povezovali z blagim zmanjšanjem koncentracij zidovudina v plazmi ob sočasnem uživanju nelfinavirja. Ker je priporočeno jemanje didanozina na prazen želodec, moramo zdravilo VIRACEPT jemati (s hrano) eno uro po didanozinu ali več kot 2 uri pred njim.
Zaviralci proteaz		
ritonavir 500 mg enkratni odmerek (nelfinavir 750 mg trikrat na dan, 6 dni)	AUC ritonavirja ↔ C _{max} ritonavirja ↔ Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.
ritonavir 500 mg dvakrat na dan, 3 odmerki (nelfinavir 750 mg enkratni odmerek)	Koncentracija ritonavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 152 %	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
ritonavir 100 mg ali 200 mg dvakrat na dan (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, jemanje zjutraj)	Koncentracija ritonavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 20 % AUC presnovka M8 ↑ 74 %	Med nizkimi odmerki ritonavirja (100 ali 200 mg dvakrat na dan) ni bilo klinično značilnih razlik glede učinkov na AUC nelfinavirja in M8. Klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.
ritonavir 100 mg ali 200 mg dvakrat na dan (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, jemanje zvečer)	Koncentracija ritonavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 39 % AUC presnovka M8 ↑ 86 %	
indinavir 800 mg enkratni odmerek (nelfinavir 750 mg trikrat na dan, 7 dni)	AUC indinavirja ↑ 51 % C_{max} indinavirja ↔ Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Varnosti kombinacije indinavirja in nelfinavirja niso ugotovili.
indinavir 800 mg vsakih 8 ur, 7 dni (nelfinavir 750 mg enkratni odmerek)	Koncentracija indinavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 83 %	
sakvinavir 1200 mg enkratni odmerek (nelfinavir 750 mg trikrat na dan, 4 dni)	AUC sakvinavirja ↑ 392 % Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	
sakvinavir 1200 mg trikrat na dan (nelfinavir 750 mg enkratni odmerek)	Koncentracija sakvinavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 30 %	
amprenavir 800 mg trikrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC amprenavirja ↔ C_{min} amprenavirja ↑ 189 % AUC nelfinavirja ↔	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.
<i>Nenukleozidni analogi zaviralcev reverzne transkriptaze</i>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC efavirenza ↔ AUC nelfinavirja ↓ 20 %	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.
delavirdin 400 mg trikrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC delavirdina ↓ 31 % AUC nelfinavirja ↑ 107 %	Varnosti kombinacije niso ugotovili, zato jemanja te kombinacije ne priporočamo.
nevirapin		Med sočasnim jemanjem nevirapina in nelfinavirja ni treba prilagajati odmerkov.
<i>Zdravila proti okužbam</i>		
rifabutin 300 mg enkrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC rifabutina ↑ 207 % AUC nelfinavir ↓ 32 %	Pri sočasnem jemanju nelfinavirja 750 mg trikrat na dan ali 1250 mg dvakrat na dan in rifabutina je treba odmerek rifabutina zmanjšati na 150 mg enkrat na dan.
rifabutin 150 mg enkrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC rifabutina ↑ 83 % AUC nelfinavir ↓ 23 %	Pri sočasnem jemanju nelfinavirja 750 mg trikrat na dan ali 1250 mg dvakrat na dan in rifabutina je treba odmerek rifabutina zmanjšati na 150 mg enkrat na dan.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (nelfinavir 750 mg vsakih 8 ur, 5-6 dni)	Koncentracija rifampicina ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↓ 82 %	Sočasna uporaba rifampicina in nelfinavirja je kontraindicirana.
ketokonazol	Koncentracija ketokonazola ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 35 %	Sočasno jemanje nelfinavirja in močnega zaviralca CYP3A, ketokonazola, je povečalo plazemsko AUC nelfinavirja za 35 %. Sprememba koncentracije nelfinavirja ni klinično pomembna, zato pri sočasni uporabi ketokonazola in nelfinavirja ni treba prilagajati odmerkov.
Peroralni kontraceptivi		
17 α-etinilestradiol 35 µg enkrat dnevno, 15 dni (nelfinavir 750 mg vsakih 8 ur, 7 dni)	AUC etinilestradiola ↓ 47 % Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol, z nelfinavirjem ne smemo jemati sočasno. Razmisliti je treba o drugih metodah kontracepcije.
noretindron 0,4 mg enkrat na dan, 15 dni (nelfinavir 750 mg vsakih 8 ur, 7 dni)	AUC noretindrona ↓ 18 % Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Kontraceptivov, ki vsebujejo noretindron, z nelfinavirjem ne smemo jemati sočasno. Razmisliti je treba o drugih metodah kontracepcije.
Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini)		
		Ker povečane koncentracije zaviralcev reduktaze HMG-CoA lahko povzročijo miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, kombinacija teh zaviralcev z nelfinavirjem ni priporočljiva.
simvastatin ali lovastatin (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan)	AUC simvastatina ↑ 505 % AUC ↔ nelfinavirja Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Kombinacija simvastatina ali lovastatina in nelfinavirja je kontraindicirana (glejte kontraindikacije).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan)	AUC atorvastatina ↑ 74 % AUC koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Presnova atorvastatina je manj odvisna od CYP3A4. Pri sočasnem jemanju nelfinavirja in atorvastatina je treba dati najnižji možni odmerek atorvastatina.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z nelfinavirjem. Če je potrebno zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze, se priporočata pravastatin ali fluvastatin. Rosuvastatin se lahko daje z nelfinavirjem toda bolnike je potrebno spremljati.
Antikonvulzivi		
fenitoin 300 mg enkrat na dan, 7 dni (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni)	AUC fenitoina ↓ 29 % prosti fenitoin ↓ 28 %	Prilagajanje odmerkov nelfinavirja ni priporočljivo. Nelfinavir lahko povzroči zmanjšanje AUC fenitoina, zato je med sočasnim zdravljenjem z nelfinavirjem treba spremljati koncentracije fenitoina.
Zaviralci protonske črpalke		
omeprazol 20 mg dvakrat na dan, 4 dni, dan 30 minut pred nelfinavirjem (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 4 dni)	Koncentracija omeprazola ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↓ 36 % C _{max} nelfinavirja ↓ 37 % C _{min} nelfinavirja ↓ 19 % AUC presnovka M8 ↓ 92 % C _{max} presnovka M8 ↓ 89 % C _{min} presnovka M8 ↓ 75 %	Omeprazola sočasno z nelfinavirjem ne smemo dajati. Absorpcija nelfinavirja se lahko zmanjša, če se poveča želodčni pH, neglede na vzrok. Sočasna uporaba nelfinavirja in omeprazola lahko povzroči izgubo virološkega odziva, zato je kontraindicirana. Previdnost je potrebna, ko se nelfinavir jemlje skupaj z drugimi zaviralci protonske črpalke.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
Sedativi/anksiolitiki		
midazolam	Študije medsebojnega delovanja benzodiazepinov in nelfinavirja niso bile izvedene.	Midazolam se obsežno presnavlja preko CYP3A4. Sočasno dajanje midazolama z nelfinavirjem lahko v veliki meri poviša koncentracijo tega benzodiazepina. Na osnovi podatkov drugih zaviralcev CYP3A4 je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama značilno višje pri peroralnem dajanju midazolama. Nelfinavirja zato ne smemo dajati sočasno z midazolamom, danim peroralno. Če se nelfinavir daje sočasno s parenteralno obliko midazolama, se mora to izvesti v enoti za intenzivno nego ali podobnem okolju, ki zagotavlja natančno klinično spremljanje in ustrezno medicinsko oskrbo v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti, če je bil dan več kot en odmerek midazolama.
Antagonisti receptorjev H₁, agonisti 5-HT		
terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir poveča plazemske koncentracije terfenadina. Podobno medsebojno delovanje je možno z astemizolom in cisapridom.	Nelfinavir se sočasno z terfenadinom, astemizolom ali cisapridom ne sme dajati, ker obstaja možnost, da povzroči nevarne in/ali življenjsko ogrožujoče srčne aritmije.
Antagonisti receptorjev endotelina		
bosentan	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba bosentana in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije bosentana.	Kadar se daje sočasno z nelfinavirjem, se mora spremljati prenašanje bosentana.
Analgetiki		
metadon 80 mg ± 21 mg enkrat na dan, > 1 mesec (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 8 dni)	AUC metadona ↓ 47 %	V tej študiji se pri nobenem bolniku niso pojavili odtegnitveni sindromi. Glede na farmakokinetične spremembe pa se pri nekaterih bolnikih, ki prejmejo obe zdravili, lahko pričakuje pojav odtegnitvenega sindroma. V tem primeru je treba zvečati odmerek metadona. AUC metadona se lahko zmanjša pri sočasni uporabi metadona z nelfinavirjem. Morda bo potrebno zvečati odmerke metadona med sočasnim zdravljenjem z nelfinavirjem.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
<i>Inhalacijski/nazalen steroid</i>		
flutikazon	↑ flutikazon	Sočasna uporaba flutikazonpropionata in zdravila VIRACEPT lahko poveča plazemske koncentracije flutikazonpropionata. Uporabljajte previdno. Premislite o uporabi drugih možnih zdravil, kot je beklometazon, ki se ne presnavljajo s CYP3A4, posebej pri dolgotrajni uporabi.
<i>Antidepresivi</i>		
trazodon	↑ trazodon	Sočasna uporaba trazodona in zdravila VIRACEPT lahko poveča plazemske koncentracije trazodona. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost. Razmisliti je treba o manjšem odmerku trazodona.
<i>Zaviralec PDE-5 za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH)</i>		
tadalafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba tadalafila in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije tadalafila.	Sočasno dajanje tadalafila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije z zdravilom VIRACEPT se ne priporoča.
sildenafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba sildenafil in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije sildenafil.	Sildenafil je pri sočasnem dajanju z zdravilom VIRACEPT kontraindiciran (glejte kontraindikacije).
<i>Zaviralec PDE-5 za zdravljenje erektilne disfunkcije (ED)</i>		
tadalafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba tadalafila in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije tadalafila.	Uporabljajte ob sočasnem povečanem spremljanju neželenih učinkov, povezanih s povečano izpostavljenostjo tadalafilu.
sildenafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba sildenafil in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije sildenafil.	Začetni odmerek sildenafil ne sme preseči 25 mg v 48 urah. Uporabljajte ob sočasnem povečanem spremljanju neželenih učinkov, povezanih s povečano izpostavljenostjo sildenafilu.
varodenafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba vardenafila in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije vardenafila.	Uporabljajte sočasno s povečanim spremljanjem neželenih učinkov, povezanih s povečano izpostavljenostjo vardenafilu.
<i>Zdravila za zdravljenje protina</i>		
kolhicin	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba kolhicina in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije kolhicina.	Če je potrebno zdravljenje z nelfinavirjem, se pri bolnikih z normalno ledvično ali jetrno funkcijo priporoča znižanje odmerka kolhicina ali prekinitve zdravljenja s kolhicinom. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro se ne sme dati kolhicina z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmere nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
Pripravki rastlinskega izvora		
šentjanževka	Pri sočasni uporabi pripravka rastlinskega izvora, ki vsebuje šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) in nelfinavirja se lahko zmanjšajo koncentracije nelfinavirja v plazmi. Šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo učinkovino, in/ali transportne proteine.	Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, se sočasno z nelfinavirjem ne smejo uporabljati. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj z njenim jemanjem prekine, preveriti pa je treba virusno koncentracijo in, če je mogoče, koncentracije nelfinavirja. Po prekinitvi jemanja šentjanževke lahko pride do porasta koncentracij nelfinavirja in zato bo morda treba prilagoditi odmerek nelfinavirja. Induktivni učinek šentjanževke na encime lahko traja vsaj še 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.

↑ kaže povečanje, ↓ kaže zmanjšanje, ↔ kaže minimalno razliko (< 10 %)

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

V študijah reproduktivne toksičnosti pri podganah pri odmerkih, ki zagotavljajo primerljivo sistemsko izpostavljenost s tisto pri kliničnih odmerkih, ni bilo opaziti neželenih učinkov povezanih z zdravljenjem. Klinične izkušnje z uporabo zdravila VIRACEPT pri nosečnicah so pomanjkljive. Zdravilo VIRACEPT lahko med nosečnostjo dajemo le, če pričakovana korist upravičuje možno tveganje za zarodek.

Priporočeno je, da s HIV okužene ženske pod nobenim pogojem ne dojijo svojih otrok, da bi preprečile prenos virusa HIV. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da se nelfinavir izloča v mleko. Podatkov o tem, ali se nelfinavir izloča tudi v materino mleko pri človeku, ni. Če matere prejemajo zdravilo VIRACEPT, morajo dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo VIRACEPT nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila VIRACEPT 250 mg tablete so proučevali v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri več kot 1300 bolnikih. Večina bolnikov v teh študijah je prejela 750 mg trikrat na dan, bodisi samega ali v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, ali 1250 mg dvakrat na dan v kombinaciji z nukleozidnimi analogi.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali in so verjetno povezani z nelfinavirjem so driska, navzea in kožni izpuščaji. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki iz kliničnih študij z nelfinavirjem

Neželeni učinki iz kliničnih študij so povzeti v preglednici 2. Seznam vključuje tudi izbrane laboratorijske nepravilnosti, ki so jih opazili z nelfinavirjem (pri 48 tednih).

Preglednica 2: Pogostost neželenih učinkov in izbranih laboratorijskih nepravilnosti iz študij faze II in III. (Zelo pogosti ($\geq 10\%$), pogosti ($\geq 1\%$ in $< 10\%$)).

Organski sistem pogostost neželenega učinka	Neželeni učinki	
	stopnja 3 in 4	vse stopnje
<i>Bolezni prebavil</i> zelo pogosti pogosti		driska navzea, flatulenca
<i>Bolezni kože in podkožja</i> pogosti		kožni izpuščaj
<i>Preiskave</i> pogosti		povečana alanin aminotransferaza, povečana aspartat aminotransferaza, nevtropenija, povečana keratin fosfokinaza, znižano število nevtrofilcev

Otroci in novorojenčki

V študijah zdravljenja pediatričnih bolnikov (študije 524, 556, PACTG 377/715 in PENTA-7) je nelfinavir v celoti prejelo približno 400 bolnikov do 96 tednov. Profil neželenih učinkov, ki so ga opazili v pediatričnih študijah, je bil podoben profilu neželenih učinkov pri odraslih. Pri otrocih je bil najpogostejše poročani neželeni dogodek driska. Najpogostejše opažena laboratorijska nenormalnost je bila nevtropenija/levkopenija. Zaradi neželenih dogodkov je zdravljenje med potekom teh kliničnih preskušanj prekinilo manj kot 13 % bolnikov.

Postmarketinške izkušnje z nelfinavirjem

Resni in neresni neželeni učinki iz spontanega poročanja v obdobju trženja zdravila (nelfinavir uporabljan kot edini zaviralec proteaze ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili), ki v predhodno navedenih neželenih učinkih v poglavju 4.8 niso omenjeni, so povzeti spodaj. Ker podatki izhajajo iz sistema spontanega poročanja, pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče potrditi.

Bolezni imunskega sistema

Občasni ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): preobčutljivostne reakcije, vključno z bronhospazmi, zvišano telesno temperaturo, pruritisom, obraznim edemom in makulopapularnim izpuščajem ali buloznim dermatitisom.

Presnovne in prehranske motnje:

Občasni-redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je pri bolnikih s HIV povezano s prenehanjem telesne maščobe (pridobljena lipodistrofija), vključno z izgubo periferne in obrazne podkožne maščobe, povečanjem maščobe na trebuhu in visceralnega maščevja, hipertrofijo prsi in dorzocervikalnim kopičenjem maščob (lipohipertrofija, bivolja grba).

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): pojav sladkorne bolezni ali poslabšanje že obstoječe sladkorne bolezni.

Bolezni prebavil:

Občasni ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): bruhanje; pankreatitis/zvišana amilaza.

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): napenjanje v trebuhu.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, povečane vrednosti jetrnih encimov in zlatenica pri uporabi nelfinavirja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): pri zaviralcih proteaz, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, so se pojavile povečane vrednosti kreatinin-fosfokinaze, mialgija, miozitis in rabdomioliza.

Žilne bolezni:

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): povečana spontana krvavitev pri bolnikih s hemofilijo.

Bolezni kože in podkožja:

Zelo redki ($\leq 0,01\%$), vključno z osamljenimi poročili: multiformni eritem.

Pediatrična populacija:

Spodaj so naštet še dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg. Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana, saj so podatki zbrani s spontanym poročanjem: hipertrigliceridemija, anemija, povečana koncentracija mlečne kisline v krvi in pljučnica.

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezujejo tudi s presnovnimi motnjami, kot so povečana koncentracija trigliceridov v krvi, povečana koncentracija holesterola v krvi, odpornost na insulin, hiperglikemija in hiperlaktacidemija. Pogostost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh je malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila VIRACEPT. Za preveliko odmerjanje nelfinavirja ni specifičnega antidota. Če je indicirano, lahko izločanje neabsorbiranega nelfinavirja dosežemo z bruhanjem ali izpiranjem želodca. Neabsorbirani nelfinavir je mogoče odstraniti tudi z dajanjem aktivnega oglja. Ker se nelfinavir močno veže na beljakovine, ga iz krvi z dializo ni mogoče odstraniti v večji količini.

Preveliko odmerjanje nelfinavirja lahko povežemo s podaljšanjem intervala Q-T v EKG (glejte tudi poglavje 5.3). Bolnike, ki so zaužili prevelike odmerke zdravila, je smiselno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; Oznaka ATC: J05AE04.

Mehanizem delovanja: HIV-proteaza je encim, ki proteolitsko cepi prekurzorje virusnih polibeljakovin na posamezne beljakovine, ki jih najdemo v infektivnem virusu HIV. Cepitev virusnih polibeljakovin je bistvena za zorenje infektivnega virusa. Nelfinavir se reverzibilno veže na aktivno mesto HIV-proteaze in prepreči cepitev polibeljakovin, kar povzroči nastanek nezrelih neinfektivnih virusnih delcev.

Protivirusna aktivnost in vitro: protivirusno aktivnost nelfinavirja *in vitro* so ugotovili tako v akutnih kot tudi v kroničnih okužbah s HIV v limfoblastoidnih celičnih linijah, limfocitih periferne krvi in monocitih/makrofagih. Nelfinavir je bil učinkovit proti širokemu obsegu laboratorijskih linij in kliničnih izolatov HIV-1 in HIV-2 linij ROD. EC₉₅ (95 % učinkovita koncentracija) nelfinavirja je bila v območju 7 do 111 nM (srednja vrednost 58 nM). Nelfinavir je imel v kombinaciji z zaviralci reverzne transkriptaze, zidovudinom (ZDV), lamivudinom (3TC), didanozinom (ddI), zalcitabinom (ddC) in stavudinom (d4T), aditivne do sinergistične učinke proti virusu HIV brez povečane citotoksičnosti.

Odpornost: virus se lahko izogne učinku nelfinavirja s pomočjo mutacij virusne proteaze na aminokislinskih mestih 30, 88 in 90.

In vitro: izolati HIV z zmanjšano občutljivostjo za nelfinavir so bili izbrani *in vitro*. HIV izolate izbranih bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem samim ali v kombinaciji z zaviralci reverzne transkriptaze, so proučevali glede na fenotipske (n = 19) in genotipske (n = 195, od tega je bilo ocenljivih 157) spremembe v kliničnih preskušanjih, ki so potekale v obdobju od 2 do 82 tednov. Pri > 10 % bolnikov z ocenljivimi izolati so opazili eno ali več mutacij virusne proteaze na aminokislinskih mestih 30, 35, 36, 46, 71, 77 in 88. Od 19 bolnikov, za katere so na kliničnih izolatih opravili fenotipske in genotipske analize, se je pri 9 izolatih bolnikov pokazala zmanjšana občutljivost (5- do 93-krat) na nelfinavir v *in vitro*. Izolati vseh 9 bolnikov so imeli eno ali več mutacij gena virusne proteaze. Najpogostejše mesto mutacije je bilo aminokislinsko mesto 30.

Navzkrižna odpornost in vitro: pri izolatih HIV, ki so jih pridobili od 5 bolnikov med zdravljenjem z nelfinavirjem, so odkrili 5- do 93-krat manjšo občutljivost za nelfinavir v *in vitro* v primerjavi z izolati ob začetku zdravljenja, niso pa odkrili skladnega zmanjšanja občutljivosti za indinavir, ritonavir, sakvinavir ali amprenavir *in vitro*. Nasprotno pa so po zdravljenju z ritonavirjem pri 6 od 7 kliničnih izolatov z zmanjšano občutljivostjo za ritonavir (8- do 113-krat) *in vitro* v primerjavi z izolati na začetku zdravljenja opazili tudi zmanjšano občutljivost za nelfinavir *in vitro* (5- do 40-krat). Pri izolatu HIV, ki so ga pridobili od bolnika, ki je prejemal zdravljenje s sakvinavirjem, so opazili zmanjšano občutljivost za sakvinavir (7-krat), niso pa opazili zmanjšane občutljivosti za nelfinavir. Navzkrižna odpornost med nelfinavirjem in zaviralci reverzne transkriptaze je zaradi različnih tarčnih encimov malo verjetna. Klinični izolati (n = 5) z zmanjšano občutljivostjo za zidovudin, lamivudin ali nevirapin ostajajo *in vitro* povsem občutljivi za nelfinavir.

In vivo: skupna incidenca mutacije D30N virusne proteaze ocenljivih izolatov (n = 157) bolnikov, ki so prejemali samostojno zdravljenje z nelfinavirjem ali nelfinavir v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom ali stavudinom, je bila 54,8 %. Skupna incidenca drugih mutacij, povezanih s primarno odpornostjo na zaviralce proteaz, je bila 9,6 % za L90M zamenjavo, zamenjav na mestih 48, 82 in 84 pa niso opazili.

Klinični farmakodinamični podatki: zdravljenje s samim nelfinavirjem ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami dokazno zmanjšuje virusno obremenitev in poveča število celic CD4 pri HIV-1 seropozitivnih bolnikih. Zmanjšanje HIV RNA pri monoterapiji z nelfinavirjem je bilo manj izrazito in krajše. Učinke nelfinavirja (samega ali kombiniranega z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami) na biološke označevalce aktivnosti bolezni, število celic CD4 in virusno RNA, so proučevali v številnih študijah, ki so vključevale bolnike, okužene s HIV-1.

Učinkovitost sheme odmerjanja dvakrat na dan so primerjali s shemo odmerjanja trikrat na dan z zdravilom VIRACEPT 250 mg tablete primarno pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s PI. V randomizirani odprti študiji so pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s PI, primerjali supresijo HIV RNA pri jemanju 1250 mg nelfinavirja dvakrat na dan in pri jemanju 750 mg nelfinavirja trikrat na dan. Hkrati so bolniki prejemali tudi stavudin (30 do 40 mg dvakrat na dan) in lamivudin (150 mg dvakrat na dan).

Delež bolnikov s HIV RNA pod mejo detekcije (občutljive in zelo občutljive metode) v 48. tednu				
Metoda	Analizni postopek	Viracept dvakrat na dan (%)	Viracept trikrat na dan (%)	95 % interval zaupanja
Občutljive	Opaženi podatki	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)
Zelo občutljive	Opaženi podatki	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF (last observation carried forward) = zadnje opazovanje, prenešeno naprej

ITT (intention to treat) = vključeni v zdravljenje

NC = F (non-completers=failures): nedokončano zdravljenje = neuspeh

Pri odmerjanju dvakrat na dan so bile najvišje koncentracije nelfinavirja v plazmi v primerjavi z odmerjanjem trikrat na dan statistično značilno višje. Majhne, statistično nepomembne razlike so opazili pri drugih farmakokinetičnih parametrih, nobena od razlik pa ne predstavlja prednosti enega ali drugega režima odmerjanja. Čeprav študija pri 542 bolnikih, pretežno še nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, ni pokazala statistično značilnih razlik med dvema režimoma odmerjanja v učinkovitosti, pa pomembnost teh ugotovitev pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, ni znana.

V študiji 297 HIV-1 seropozitivnih bolnikov, ki so jemali zidovudin, lamivudin in nelfinavir (2 različna odmerka) ali le zidovudin in lamivudin, je bilo začetno srednje število celic CD4 288 celic/mm³, začetna srednja koncentracija HIV RNA v plazmi pa 5,21 log₁₀ kopij/ml (160.394 kopij/ml). Srednje zmanjšanje HIV RNA v plazmi po 24 tednih, določeno z uporabo metode PCR (< 400 kopij/ml), je bilo 2,33 log₁₀ pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan, pri tistih, ki so jemali le zidovudin in lamivudin, pa 1,34 log₁₀. Po 24 tednih je bil odstotek bolnikov, pri katerih se je HIV RNA v plazmi zmanjšala pod mejo zaznave metode (< 400 kopij/ml), 81 % za skupine, zdravljene s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom, ter 8 % za skupine, zdravljene le z zidovudinom in lamivudinom. Po 24 tednih je bilo srednje število celic CD4 povečano za 150 celic/mm³ v skupini, zdravljeni s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom, in 95 celic/mm³ v skupini, zdravljeni le z zidovudinom in lamivudinom. Po 48 tednih je približno 75 % bolnikov, zdravljenih s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom, ostalo pod mejo zaznave (< 400 kopij/ml); srednje število celic CD4 se je v tej skupini po 48 tednih povečalo za več kot 198 celic/mm³.

Med skupinama, ki sta prejeli nelfinavir dvakrat in trikrat na dan, ni bilo pomembnih razlik v varnosti ali prenosljivosti. Neželeni učinki katere koli intenzivnosti, neodvisno od povezave z zdravilom v preskušanju, so se pojavili pri enakem deležu bolnikov v obeh skupinah.

Plazemske koncentracije nekaterih zaviralcev HIV-1 proteaze, ki se presnavljajo pretežno s CYP3A4, se lahko povečajo s sočasnim dajanjem majhnih odmerkov ritonavirja, ki je zaviralec te presnove. V primerih zdravljenja s posameznimi zaviralci proteaz, ki so podvrženi temu medsebojnemu delovanju, je treba sočasno dajati majhne odmerke ritonavirja (podporna terapija), da se povečajo koncentracije v plazmi in se doseže najugodnejši protivirusni učinek. Koncentracije nelfinavirja v plazmi, ki se pretežno presnavlja s CYP2C19 in le delno s CYP3A4, niso močno povišane ob sočasnem jemanju z ritonavirjem in zato sočasno jemanje nelfinavirja z majhnimi odmerki ritonavirja ni potrebno. Dve študiji sta primerjali varnost in učinkovitost nelfinavirja (brez podporne terapije) z zaviralci proteaz ob podporni terapiji z ritonavirjem, vsakega v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami.

Študija M98-863 je randomizirana, preskušanje je dvojno slepo s 653 bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi učinkovinami, in preiskuje zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg dvakrat na dan, n = 326) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan, n = 327), vsakega v kombinaciji z lamivudinom (150 mg dvakrat na dan) in stavudinom (40 mg dvakrat na dan). Mediana začetne vrednosti HIV-1 RNK je bila 4,98 log₁₀ kopij/ml v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 5,01 log₁₀ kopij/ml v skupini, zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. Mediana začetnega števila celic CD4+ je bila 232 celic/mm³ v obeh skupinah. V 48. tednu je 63 % bolnikov, zdravljenih z

nelfinavirjem, in 75 % bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, imelo HIV-1 RNK < 400 kopij/ml, medtem ko je 52 % bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in 67 % bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, imelo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (namen zdravljenja, odsotnost = neuspeh). Povprečno povečanje števila celic CD4+ od začetne vrednosti je bilo v 48. tednu 195 celic/mm³ v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 207 celic/mm³ v skupini, zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. V obdobju 48-tedenskega zdravljenja je imelo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml statistično značilno večji delež bolnikov v skupini, zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem, v primerjavi s skupino, zdravljeno z nelfinavirjem.

Študija APV3002 je randomizirana, preskušanje je odprto s 649 bolniki z napredujočo boleznijo HIV, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi učinkovinami, in preiskuje zdravljenje s fosamprenavirjem/ritonavirjem (1400 mg/200 mg enkrat na dan, n = 322) v primerjavi z nelfinavirjem (1250 mg dvakrat na dan, n = 327), vsakega v kombinaciji z lamivudinom (150 mg dvakrat na dan) in abakavirjem (300 mg dvakrat na dan). Mediana začetne vrednosti HIV-1 RNK je bila 4,8 log₁₀ kopij/ml v obeh skupinah. Mediana začetne vrednosti števila celic CD4+ je bila 177 x 10⁶ celic/l v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 166 x 10⁶ celic/l v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem. V 48. tednu je 68 % bolnikov v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 69 % bolnikov, zdravljenih s fosamprenavirjem/ritonavirjem, imelo koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml, kar je kazalo na enakost med skupinama, medtem ko je imelo 53 % bolnikov v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 55 % bolnikov v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem, HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (namen zdravljenja, ponoven pojav/ukinitev = neuspeh). Mediana povečanja števila celic CD4+ od začetne vrednosti v 48 tednih je bila 207 celic/mm³ v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 203 celic/mm³ v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem. Virološki neuspeh je bil večji v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem (17 %), kot v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem (7 %). Odpornost proti potrebnemu zdravljenju z nukleozidnimi analogi zaviralcev reverzne transkriptaze (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors – NRTI) je bilo značilno manj pogosto pri fosamprenavirju/ritonavirju v primerjavi z nelfinavirjem (13 % v primerjavi s 57 %; p < 0,001).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti nelfinavirja so proučevali pri zdravih prostovoljcih in pri s HIV okuženih bolnikih. Med zdravimi prostovoljci in s HIV okuženimi bolniki ni bilo bistvenih razlik.

Absorpcija: po enkratnih ali večkratnih peroralnih odmerkih 500 do 750 mg (dve do tri 250-mg tablete), zaužitih s hrano, so bile največje koncentracije nelfinavirja v plazmi dosežene v 2 do 4 urah.

Po večkratnem odmerjanju s 750 mg vsakih 8 ur 28 dni (stanje dinamičnega ravnovesja), so znašale največje koncentracije v plazmi (C_{max}) v povprečju 3 do 4 µg/ml, pred naslednjim odmerkom pa 1 do 3 µg/ml. Večji porast koncentracij nelfinavirja v plazmi glede na pričakovano raven so opazili po enkratnih odmerkih, pri večkratnem odmerjanju pa ne.

V farmakokinetični študiji pri HIV-pozitivnih bolnikih so primerjali večkratne odmerke 1250 mg dvakrat na dan z večkratnimi odmerki 750 mg trikrat na dan 28 dni. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VIRACEPT dvakrat na dan (n = 10), je bila C_{max} nelfinavirja v plazmi 4,0 ± 0,8 µg/ml, najnižje koncentracije v plazmi pred naslednjim odmerkom zjutraj 2,2 ± 1,3 µg/ml in zvečer 0,7 ± 0,4 µg/ml. Pri bolnikih (n = 11), ki so zdravilo VIRACEPT prejeli trikrat na dan, so bile največje koncentracije nelfinavirja v plazmi (C_{max}) 3,0 ± 1,6 µg/ml, najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom zjutraj 1,4 ± 0,6 µg/ml in zvečer 1,0 ± 0,5 µg/ml. Razliko med jutranjimi in popoldanskimi ali večernimi najnižjimi koncentracijami pred naslednjim odmerkom pri odmerjanju trikrat in dvakrat na dan so opazili tudi pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli odmerek v točno določenih 8- ali 12-urnih intervalih.

Farmakokinetika nelfinavirja je bila med odmerjanjem dvakrat in trikrat na dan podobna. Pri bolnikih, ki so prejeli 1250 mg nelfinavirja dvakrat na dan, je bila AUC₀₋₂₄ nelfinavirja 52,8 ± 15,7 µg•h/ml (n = 10), pri jemanju 750 mg trikrat na dan pa je bila 43,6 ± 17,8 µg•h/ml (n = 11). Najnižja izpostavljenost zdravilu tik pred ponovnim odmerkom je bila vsaj dvajsetkrat večja kot srednja IC95

skozi celoten dozirni interval za obe shemi odmerjanja. Klinične pomembnosti povezave med *in vitro* meritvami učinkovitosti zdravila in kliničnim izidom niso ugotovili. Po enkratnih odmerkih so ugotovili več kot od odmerka sorazmeren porast plazemskih koncentracij nelfinavirja, po večkratnem odmerjanju tega niso opazili.

Absolutne biološke uporabnosti zdravila VIRACEPT niso določili.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo

Hrana poveča izpostavljenost nelfinavirju in zmanjša farmakokinetične razlike nelfinavirja v primerjavi z uživanjem zdravila na tešče. Zdravi prostovoljci so v eni študiji prejeli 1250 mg enkratni odmerek zdravila VIRACEPT (5 x 250 mg tablete) na tešče ali po obroku (trije obroki z različnim številom kalorij in vsebnostjo maščob). V drugi študiji so zdravi prostovoljci prejeli 1250 mg enkratni odmerek zdravila VIRACEPT (5x 250 mg tablete) na tešče ali po obroku (dva obroka z različno vsebnostjo maščob). Rezultati obeh študij so povzeti spodaj:

Povečanje AUC, C_{max} in T_{max} nelfinavirja po obroku v primerjavi z uživanjem zdravila na tešče po 1250 mg odmerku zdravila VIRACEPT (5 x 250 mg tablete)

Število kcal	% maščobe	Število oseb	- kratno povečanje AUC	- kratno povečanje C_{max}	Povečanje T_{max} (h)
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

Povečanje AUC, C_{max} in T_{max} nelfinavirja po obroku z nizko vsebnostjo maščob (20 %) v primerjavi z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (50 %) in v primerjavi z uživanjem zdravila na tešče po 1250 mg odmerku zdravila VIRACEPT (5 x 250 mg tablete)

Število kcal	% maščob	Število oseb	- kratno povečanje AUC	- kratno povečanje C_{max}	Povečanje T_{max} (h)
500	20	n=22	2,2	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Izpostavljenost nelfinavirju narašča s povečanjem števila kalorij ali vsebnostjo maščob v obroku, ki se zaužije skupaj z zdravilom VIRACEPT.

Porazdelitev: nelfinavir se v serumu v visokem odstotku (≥ 98 %) veže na beljakovine. Pri živalih in ljudeh so ocenjeni volumni porazdelitve (2 do 7 l/kg) presegali volumen celotne telesne tekočine, kar nakazuje obsežno prehajanje nelfinavirja v tkiva.

Presnova: nelfinavir se *in vitro* presnavlja z več izoencimi citokroma P 450, vključno s CYP3A, CYP2C19/CYP2C8 in CYP2D6. V plazmi so našli enega glavnega in več manj pomembnih oksidiranih presnovkov. Glavni oksidirani presnovek, M8 (terc-butyl hidroksinelfinavir), ima *in vitro* enako protivrussko aktivnost kot učinkovina, njegovo tvorbo katalizira polimorfni citokrom CYP2C19. Nadaljnjo razgradnjo M8 najverjetneje katalizira CYP3A4. Pri bolnikih z normalno aktivnostjo CYP2C19 je raven tega presnovka v plazmi približno 25 % celotne plazemske koncentracije nelfinavirja in njegovih presnovkov. Pričakovati je, da bodo pri bolnikih s slabo aktivnostjo CYP2C19 ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP2C19 (glejte poglavje 4.5), plazemske koncentracije nelfinavirja zvišane, koncentracije terc-butyl hidroksinelfinavirja pa zanemarljivo nizke ali celo nemerljive.

Izločanje: ocene očistka po peroralnih enkratnih odmerkih (24 do 33 l/h) in večkratnih odmerkih (26 do 61 l/h) nakazujejo srednje do veliko biološko uporabnost nelfinavirja v jetrih. Končna razpolovna doba v plazmi je 3,5 do 5 ur. Večina (87 %) peroralnega 750-mg odmerka, ki vsebuje nelfinavir ^{14}C , se je izločila z blatom; celotna radioaktivnost v blatu sestoji iz 22 % nelfinavirja in 78 % številnih oksidiranih presnovkov. Le 1 do 2 % odmerka se izloči z urinom, največ kot nespremenjeni nelfinavir.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah:

Otroci:

Pri otrocih, starih med 2 in 13 let, so čistki peroralno vnešenega nelfinavirja približno 2- do 3-krat večji kot pri odraslih z večjo variabilnostjo med posamezniki. Po jemanju peroralnega praška ali tablet VIRACEPT v odmerkih po približno 25 do 30 mg/kg trikrat na dan s hrano, so bile plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja podobne koncentracijam doseženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 750 mg zdravila trikrat na dan.

Farmakokinetiko nelfinavirja so proučevali v 5 študijah s pediatričnimi bolniki, od rojstva do 13 let starosti. Bolniki so prejeli zdravilo VIRACEPT bodisi trikrat na dan ali dvakrat na dan s hrano ali z obroki. Režimi odmerjanja in pripadajoče vrednosti AUC₂₄ so povzete spodaj.

Povzetek AUC₂₄ nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih študijah

Številka protokola	Režim odmerjanja ¹	N ²	Starost	Hrana zaužita z zdravilom Viracept	AUC ₂₄ (mg.h/l) aritmetična sredina ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg trikrat na dan	14	2-13 let	Prašek z mlečno formulo, pudgom ali vodo, kot del lahkega obroka, ali tableta zaužita z lahkim obrokom	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg dvakrat na dan	6	3-11 let	S hrano	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg trikrat na dan	4	2-9 mesecev	Z mlekom	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg dvakrat na dan	12	2-9 mesecev	Z mlekom	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg dvakrat na dan	10	6 tednov	Prašek z vodo, mlekom, nadaljevalno formulo, nadaljevalno formulo, izdelano iz izolatov beljakovin iz soje, sojinim mlekom ali prehranskimi dopolnili	44,1 ± 27,4
			1 teden		45,8 ± 32,1

¹ Odmerek določen s protokolom (dejanski razpon odmerkov)

² N: število oseb s farmakokinetičnimi rezultati, ki jih je mogoče oceniti

Vrednosti C_{pred} naslednjim odmerkom v preglednici niso predstavljene, ker niso na voljo za vse študije

Na voljo so tudi farmakokinetični podatki za 86 bolnikov (starih od 2 do 12 let), ki so prejeli zdravilo VIRACEPT 25 - 35 mg/kg trikrat na dan v študiji AG1343-556. Farmakokinetični podatki iz študije AG1343-556 so bili bolj raznoliki kot podatki iz drugih študij, ki so bile narejene na pediatrični populaciji; 95 % interval zaupanja za AUC₂₄ je bil od 9 do 121 mg.h/l.

Na splošno je uporaba zdravila VIRACEPT pri pediatrični populaciji povezana z velikimi razlikami v izpostavljenosti zdravilu. Vzrok za te velike razlike ni znan, lahko pa je posledica neskladnosti prehranjevanja pri pediatričnih bolnikih.

Starejši:

Za starejše bolnike podatki niso na voljo.

Bolniki z jetrno okvaro:

Farmakokinetike večkratnega odmerjanja nelfinavirja pri HIV pozitivnih bolnikih z jetrno okvaro niso proučevali.

Farmakokinetika nelfinavirja po enkratnem odmerku 750 mg je bila proučevana pri bolnikih z jetrno okvaro in zdravih prostovoljcih. Opaženo je bilo 49- do 69 % povečanje AUC nelfinavirja v skupini z motnjami jetrnega delovanja z okvaro (Child-Turcotte razredi od A do C) v primerjavi z zdravo skupino. Na podlagi rezultatov te študije ni mogoče narediti posebnih priporočil za odmerjanje nelfinavirja. V drugi študiji so ocenjevali farmakokinetiko nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (1250 mg dvakrat na dan 2 tedna) pri odraslih HIV seronegativnih osebah z blago (Child-Pugh A; n=6) ali zmerno (Child-Pugh B; n=6) jetrno okvaro. AUC in C_{max} nelfinavirja se v primerjavi s kontrolno skupino z normalno funkcijo jeter, nista pomembno razlikovala od skupine z blago jetrno okvaro, v skupini z zmerno jetrno okvaro pa je bil AUC višji za 62 %, C_{max} pa za 22 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med študijami *in vitro* so visoke koncentracije nelfinavirja in njegovega aktivnega presnovka M8 povzročile inhibicijo kloniranih človeških srčnih kalijevih kanalčkov (hERG). Kalijevi kanalčki hERG so bili 20 % inhibirani pri koncentracijah nelfinavirja, ki so bile 1- do 5-krat višje, in koncentracijah M8, ki so bile 70-krat višje od povprečnih terapevtskih koncentracij pri ljudeh. V nasprotju pa pri podobnih odmerkih pri psih ali v izoliranem srčnem tkivu niso opazili vplivov na podaljšanje intervala Q-T v EKG-ju. Klinična pomembnost teh *in vitro* ugotovitev ni znana. Vendar pa je na podlagi podatkov zdravil, ki podaljšajo interval Q-T, blokiranje kalijevih kanalčkov hERG za > 20 % lahko klinično pomembno. Zato je pri prevelikem odmerjanju treba upoštevati možnost Q-T podaljšanja (glejte poglavje 4.9).

Akutna in kronična toksičnost: študije o peroralni akutni in kronični toksičnosti so opravili na miših (500 mg/kg/dan), podganah (do 1000 mg/kg/dan) in opicah (do 800 mg/kg/dan). Podganam se je povečala masa jeter in pojavila se je z odmerkom povezana hipertrofija tiroidnih folikularnih celic. Opicam se je zmanjšala masa in pojavilo se je splošno telesno propadanje skupaj s splošnimi znaki toksičnosti v prebavilih.

Mutagenost: *in vitro* ter *in vivo* študije z aktivacijo presnove ali brez nje so pokazale, da nelfinavir ni mutagen ali genotoksičen.

Karcinogenost: pri miših in podganah so izvedli dvoletne študije karcinogenosti s peroralnim nelfinavirjem in mesilatom. Odmerki do 1000 mg/kg/dan pri miših niso povzročili onkogenega učinka. Pri podganah se je pri dajanju 1000 mg/kg/dan pojavila zvečana pogostnost folikularnega celičnega adenoma in karcinoma ščitnice v primerjavi s kontrolno skupino. Sistemska izpostavljenost je bila 3- do 4-krat večja kot pri terapevtskih odmerkih pri ljudeh. Dajanje 300 mg/kg/dan je povzročilo polovico pogostnosti folikularnega celičnega adenoma ščitnice. Pri podganah je dolgotrajno jemanje nelfinavirja povzročilo učinke v skladu z encimsko indukcijo, kar pri podganah, ne pa tudi pri ljudeh, poveča predispozicijo za novotvorbe ščitnice. Glede na rezultate raziskave je zelo malo verjetno, da bi bil nelfinavir za ljudi karcinogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Peroralni prašek vsebuje:

- mikrokristalno celulozo,
- maltodekstrin,
- kalijev hidrogenfosfat,
- krospovidon,
- hipromeloza,
- aspartam (E951),
- saharozo palmitat
- naravno ter umetno aromo.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila zaradi okusa ne smemo mešati s kislimi snovmi (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem vsebniku. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Peroralni prašek VIRACEPT 50 mg/g je na voljo v plastičnih vsebnikih HDPE, opremljenih z za otroke varnimi polipropilenskimi zaporkami s polietilensko podlogo. Vsak vsebnik vsebuje 144 g peroralnega praška, priloženi sta še bela 1-g in modra 5-g polipropilenska merica.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odстранjevanje in ravnanje z zdravilom

V škatli sta priloženi dve merici, bela po 1 gram in modra po 5 gramov.

1. Z držalom druge merice odstranite presežek praška s prve merice, tako boste dobili izravnano površino na prvi merici.
2. Prašek zmešajte z vodo, mlekom, nadaljevalno formulo za majhne otroke, sojinim mlekom, prehranskimi dopolnili ali pudingom.
3. Praška ne mešajte s kisljo hrano ali sokom.
4. Priporočeno je, da prašek, pripravljen kot je opisano pod točko 2, uporabite v šestih urah.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/054/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 22.1.1998

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 23.1.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

VIRACEPT 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg nelfinavirja v obliki nelfinavirjevega mesilata.

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Modre podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VIRACEPT je indicirano za kombinirano protiretrovirusno zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih tri leta ali več, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Izbira nelfinavirja pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz (PI – “*protease inhibitor*”), mora biti osnovana na testiranju virusne odpornosti posameznika in predhodnega zdravljenja.

Glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom VIRACEPT mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Zdravilo VIRACEPT je treba jemati peroralno in vedno skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, starejši od 13 let: priporočeni odmerek zdravila VIRACEPT 250 mg filmsko obložene tablete je **1250 mg (pet tablet) dvakrat na dan ali 750 mg (tri tablete) trikrat na dan** peroralno.

Učinkovitost odmerjanja dvakrat na dan v primerjavi z odmerjanjem trikrat na dan so proučevali v glavnem pri bolnikih, ki se še niso zdravili s PI (glejte poglavje 5.1).

Bolniki, stari 3 do 13 let: za otroke je priporočeni začetni odmerek **50 do 55 mg/kg telesne mase dvakrat na dan ali 25 do 35 mg/kg telesne mase trikrat na dan**.

Priporočeni odmerek filmsko obloženih tablet VIRACEPT za otroke, stare od 3 do 13 let, pri odmerjanju dvakrat na dan je:

<u>Odmerki za otroke, stare od 3 do 13 let, pri odmerjanju dvakrat na dan</u>	
<u>Telesna masa bolnika v kg</u>	<u>Število filmsko obloženih tablet zdravila VIRACEPT 250 mg na odmerek*</u>
18 do < 22 kg	4
≥ 22 kg	5

Priporočeni odmerek filmsko obloženih tablet VIRACEPT za **otroke, stare od 3 do 13 let, pri odmerjanju trikrat na dan** je prikazan v spodnji preglednici. **Otroci s telesno maso 10,5-12 kg, 12-14 kg in 18-22 kg bodo ob vsakem obroku prejeli različno število tablet.** Preglednica prikazuje načrt, ki zagotavlja, da otrok vsak dan dobi ustrezen celokupni dnevni odmerek zdravila Viracept glede na njegovo telesno maso.

Predpisovalec zdravila mora svetovati osebi, ki skrbi za bolnika, naj skrbno spremlja povečanje otrokove telesne mase, da zagotovi otroku ustrezen celokupni dnevni odmerek zdravila. Predpisovalec zdravila mora osebi, ki skrbi za bolnika prav tako razložiti, kako pomembno je, da se upoštevajo navodila za odmerjanje ter da se pravilno število tablet vzame pri vsakem odmerku ob obroku.

Odmerek dan trikrat na dan otrokom, starim od 3 do 13 let				
Telesna masa bolnika v kg	Priporočeno število tablet ob vsakem obroku			Skupno število tablet na dan
	Število tablet ob zajtrku	Število tablet ob kosilu	Število tablet ob večerji	
7,5 do 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 do 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 do 12 kg*	2	1	1	4
12 do 14 kg*	2	1	2	5
14 do 16 kg	2	2	2	6
16 do 18 kg	2	2	2	6
18 do 22 kg*	3	2	2	7
nad 22 kg	3	3	3	9

* Otroci s temi telesnimi masami ne bodo prejeli enakega števila tablet čez dan.

Spremljati je treba virološki in imunološki odziv, da se zagotovi, da ti otroci dosežejo odziv na terapijo.

Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, se lahko VIRACEPT tablete raztopi v pol kozarca vode, pri tem pa je treba temeljito mešati z žlico. Po raztopitvi, je treba motno modrikasto tekočino temeljito premešati in takoj zaužiti. Kozarec je treba porlakniti s pol kozarca vode in jo popiti, saj s tem zagotovimo, da se zaužije celoten odmerek.

V kombinaciji z zdravilom VIRACEPT se ne priporoča uporaba kisle hrane ali sokov (npr. pomarančnega soka, jabolčnega soka ali jabolčne čežane), saj ima lahko ta kombinacija grenak okus. VIRACEPT suspenzijo je treba jemati ob obroku.

Predpisovalec zdravila mora zagotoviti, da oseba, ki skrbi za bolnika, razume pomembnost spremljanja skladnosti jemanja zdravila z navodili ter pravilnega načina priprave in dajanja VIRACEPT tablet otrokom v vsakem območju telesne mase.

Ledvična in jetrna okvara: za HIV pozitivne bolnike z ledvično okvaro podatkov ni na voljo, zato posebnih priporočil o odmerjanju ni (glejte poglavje 4.4). Nelfinavir se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra. Ustreznih podatkov za bolnike z jetrno okvaro ni, zato ni posebnih priporočil o odmerjanju (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je pri jemanju zdravila VIRACEPT potrebna previdnost.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Sočasno jemanje z zdravili, ki imajo ozko terapevtsko okno in ki so substrati za CYP3A4 [npr. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kvinidin, pimoizid, triazolam, peroralno dan midazolam (za previdnost pri parenteralnih oblikah midazolama glejte poglavje 4.5), derivati ergot, lovastatin in simvastatin, alufuzosin in sildenafil, kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za

uporabo sildenafila in drugih zaviralcev PDE-5 pri bolnikih z erektilno disfunkcijo glejte poglavje 4.5)].

Močni induktorji CYP3A (npr. rifampicin, fenobarbital in karbamazepin) zmanjšajo plazemske koncentracije nelfinavirja.

Sočasno jemanje rifampicina je kontraindicirano zaradi zmanjšane izpostavljenosti nelfinavirju. Zdravniki ne smejo uporabiti močnih induktorjev CYP3A4 v kombinaciji z zdravilom Viracept in morajo razmisliti o drugih možnostih zdravljenja, če bolnik jemlje zdravilo VIRACEPT (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), se med jemanjem nelfinavirja ne smejo uporabljati, ker se lahko zmanjšata koncentracija nelfinavirja v plazmi in njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5).

Zdravila VIRACEPT ne smemo sočasno jemati z omeprazolom zaradi zmanjšane izpostavljenosti nelfinavirju in njegovemu aktivnemu presnovku M8 (terc-butil hidroksinelfinavir). Zaradi tega lahko pride do izgube virološkega odziva in možne rezistence na zdravilo VIRACEPT (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom moramo povedati, da zdravilo VIRACEPT ne ozdravi okužbe z virusom HIV, da se lahko razvoj okužb ali drugih bolezni, povezanih s HIV, nadaljuje, in da zdravilo VIRACEPT ne odpravi tveganja prenosa okužbe s HIV s spolnim stikom ali okuženo krvjo.

Sindrom imunske reaktivacije: pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Jetrno obolenje: varnost in učinkovitost nelfinavirja pri bolnikih, ki imajo hude motnje jetrnega delovanja, nista bili raziskani. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki jih zdravimo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja povečano tveganje za razvoj hudih in potencialno smrtnih jetrnih neželenih dogodkov. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju hepatitisa B ali C, prosimo, glejte tudi ustrezna navodila za uporabo teh zdravil.

Bolniki s predhodno jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo pri kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju povečano pogostnost nepravilnosti jetrne funkcije. Treba jih je spremljati v skladu s standardno prakso. Če se pri takih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja jetrnega obolenja, je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja. Uporabe nelfinavirja pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro niso proučevali. Ker takih študij ni na voljo, je potrebna previdnost, saj se lahko pojavi povečanje koncentracij nelfinavirja in/ali zvišanje koncentracij jetrnih encimov.

Bolniki z jetrno okvaro ne smejo prejeti kolhicina in zdravila VIRACEPT.

Osteonekroza: čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Ledvična okvara: ker se nelfinavir močno veže na plazemske proteine, je malo verjetno, da se pomembno izloča s hemodializo ali peritonealno dializo. Previdnostni ukrepi zato pri teh bolnikih niso potrebni.

Bolniki z ledvično okvaro ne smejo prejeti kolhicina in zdravila VIRACEPT.

Sladkorna bolezen in hiperglikemija: pri bolnikih, ki so jemali PI, so zasledili pojav sladkorne bolezni, hiperglikemijo ali poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni. Hiperglikemija je bila pri nekaterih bolnikih huda, v posameznih primerih tudi povezana s ketoacidozo. Mnogi od teh bolnikov so imeli dodatna obolenja, nekatere od njih je bilo treba zdraviti z učinkovinami, povezanimi z razvojem sladkorne bolezni ali hiperglikemije.

Bolniki s hemofilijo: pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih s PI, so se pojavile povečane krvavitve, vključno s spontanimi kožnimi hematomi, in krvavitvami v sklepe. Nekateri bolniki so dodatno prejeli faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov so zdravljenje s PI nadaljevali ali ponovno vpeljali, če je bilo prekinjeno. Čeprav mehanizem delovanja še ni pojasnjen, obstaja vzročna povezava. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti povečane krvavitve.

Lipodistrofija: kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je pri nekaterih bolnikih s HIV povezano s prerazporeditvijo telesne maščobe (pridobljena lipodistrofija). Dolgoročne posledice teh dogodkov za zdaj niso znane. Poznavanje mehanizma je nepopolno. Obstajajo hipoteze o povezavi med vsčeralno lipomatozo in PI ter lipoatrofijo in nukleozidnimi analogi zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTI - "nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors"). Večje tveganje za lipodistrofijo povezujejo s posameznimi dejavniki, kot so višja starost, in z dejavniki povezanimi z zdravljenjem, kot je dalj časa trajajoče protiretrovirusno zdravljenje in s tem povezane presnovne motnje. Pri kliničnih pregledih je treba oceniti telesne znake prerazporeditve maščevja. Treba je razmisliti še o merjenju serumskih lipidov in krvnega sladkorja na tešče. Motnje lipidov je treba ustrezno klinično obravnavati (glejte poglavje 4.8).

Zaviralci PDE-5: pri predpisovanju sildenafil, tadalafil ali vardenafil za zdravljenje erektilne disfunkcije pri bolnikih, ki prejema zdravilo VIRACEPT, je potrebna posebna previdnost. Pri sočasno danem zdravilu VIRACEPT s temi zdravili se pričakuje, da se bo njihova koncentracija povečala, kar lahko privede do z njimi povezanih neželenih učinkov kot so hipotenzija, sinkopa, spremembe vida in podaljšanje erekcije (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba sildenafil, predpisanega za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, z zdravilom VIRACEPT je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini): zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko medsebojno delujejo z zaviralci proteaz in povečajo tveganje za mioopatijo, vključno z rhabdomyolizo. Sočasna uporaba zaviralcev proteaz z lovastatinom ali simvastatinom je kontraindicirana. Drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko prav tako medsebojno delujejo z zaviralci proteaz in se morajo uporabljati s previdnostjo.

Sočasno jemanje salmeterola in zdravila VIRACEPT se ne priporoča. Kombinacija lahko povzroči povečano tveganje za kardiovaskularne neželene dogodke, povezane s salmeterolom, vključno z podaljšanim QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nelfinavir se v glavnem presnavlja z izoencimi CYP3A4 in CYP2C19 citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Nelfinavir je tudi zaviralec CYP 3A4. Glede na podatke *in vitro* nelfinavir v terapevtskih koncentracijah najverjetneje ne zavira drugih izoencimskih oblik citokroma P450.

Kombinacija z drugimi zdravili: previdnost je potrebna pri jemanju zdravila VIRACEPT skupaj z snovmi, ki so induktorji ali zaviralci, in/ali substrati za CYP3A4; takšne kombinacije lahko potrebujejo prilagoditev odmerka (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.8).

Substrati za CYP3A4: sočasno jemanje sledečih snovi, ki so substrati za CYP3A4 in ki imajo ozko terapevtsko okno, je kontraindicirano: terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kvinidin, derivati ergot, pimoizid, peroralni midazolam triazolam, alfuzosin in sildenafil, kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zaviralcev proteaz s sildenafilom se pričakuje znatno povečanje koncentracij sildenafila, kar lahko privede do povečanega pojava s sildenafilom povezanih neželenih dogodkov, vključno s hipotenzijo, spremembami vida in priapizmom.

Za druge substrate CYP3A4 bo potrebno zmanjšanje odmerka ali razmislek o drugih možnostih zdravljenja (Preglednica 1).

Sočasno jemanje nelfinavirja s flutikazonpropionatom lahko poveča plazemske koncentracije flutikazonpropionata. Razmislite o uporabi drugih zdravil, kot je beklometazon, ki se ne presnavljajo s CYP3A4.

Sočasna uporaba trazodona in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije trazodona in zato je treba razmisliti o nižjem odmerku trazodona.

Sočasno jemanje nelfinavirja s simvastatinom ali lovastatinom lahko privede do značilnega povečanja plazemskih koncentracij simvastatina in lovastatina in je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Razmislite o uporabi drugih zdravil, kot sta pravastatin ali fluvastatin, ki niso substrati CYP3A4. Drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko prav tako medsebojno delujejo z zaviralci proteaz in se morajo uporabljati s previdnostjo.

Sočasno jemanje salmeterola in zdravila VIRACEPT se ne priporoča. Kombinacija lahko povzroči povečano tveganje za kardiovaskularne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno z podaljšanim QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.

Sočasno jemanje varfarina in zdravila VIRACEPT lahko vpliva na koncentracije varfarina. Med zdravljenjem z zdravilom VIRACEPT, še posebej pri uvajanju zdravljenja, se priporoča pozorno spremljanje mednarodnega umerjenega razmerja (IRN – International normalized ration).

Induktorji presnovnih encimov: močni induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital in karbamazepin) lahko zmanjšajo plazemske koncentracije nelfinavirja in njihova sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4, je potrebna previdnost.

Pričakovati je, da bodo plazemske koncentracije midazolama značilno višje pri peroralnem dajanju midazolama. Nelfinavirja zato ne smemo dajati sočasno z midazolamom, danim peroralno. Če se nelfinavir daje sočasno s parenteralno obliko midazolama, se mora to izvesti v enoti za intenzivno nego, ki zagotavlja natančno klinično spremljanje. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti, če je bil dan več kot en odmerek midazolama (Preglednica 1).

Zaviralci presnovnih encimov: sočasno jemanje nelfinavirja z zaviralci CYP2C19 (npr. flukonazol, fluoksetin, paroksetin, lansoprazol, imipramin, amitriptilin in diazepam) lahko zmanjša pretvorbo nelfinavirja v njegov glavni aktivni presnovek M8 (terc-butil hidroksinelfinavir) in posledično poveča koncentracije nelfinavirja v plazmi (glejte poglavje 5.2). Na voljo so omejeni podatki kliničnih preskušanj bolnikov, ki so sočasno z nelfinavirjem jemali eno ali več od teh zdravil, nakazujejo pa, da klinično značilen učinek na varnost in učinkovitost ni verjeten. Vendar pa takega učinka ne moremo izključiti.

V preglednici 1 so opisane interakcije nelfinavirja in izbranih zdravil, ki opisujejo vpliv nelfinavirja na farmakokinetiko sočasno danih zdravil in vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko nelfinavirja.

Preglednica 1: Medsebojno delovanje zdravil in priporočeni odmerki pri uporabi z drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
<i>Nukleozidni analogi zaviralcev reverzne transkriptaze</i>		
		Klinično pomembnih medsebojnih delovanj med nelfinavirjem in nukleozidnimi analogi (posebno kombinacije zidovudin in lavimudin, stavudin ter stavudin in didanozin) niso opazili. Za zdaj ni dokazov za nezadostno učinkovitost zidovudina v CZS, ki bi jih lahko povezovali z blagim zmanjšanjem koncentracij zidovudina v plazmi ob sočasnem uživanju nelfinavirja. Ker je priporočeno jemanje didanozina na prazen želodec, moramo zdravilo VIRACEPT jemati (s hrano) eno uro pred didanozinu ali več kot 2 uri pred njim.
<i>Zaviralci proteaz</i>		
ritonavir 500 mg enkratni odmerek (nelfinavir 750 mg trikrat na dan, 6 dni)	AUC ritonavirja ↔ C_{max} ritonavirja ↔ Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.
ritonavir 500 mg dvakrat na dan, 3 odmerki (nelfinavir 750 mg enkratni odmerek)	Koncentracija ritonavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 152 %	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.
ritonavir 100 mg ali 200 mg dvakrat na dan (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, jemanje zjutraj)	Koncentracija ritonavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 20 % AUC presnovka M8 ↑ 74 %	Med nizkimi odmerki ritonavirja (100 ali 200 mg dvakrat na dan) ni bilo klinično značilnih razlik glede učinkov na AUC nelfinavirja in M8. Klinični pomen teh ugotovitev še ni znan.
ritonavir 100 mg ali 200 mg dvakrat na dan (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, jemanje zvečer)	Koncentracija ritonavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 39 % AUC presnovka M8 ↑ 86 %	
indinavir 800 mg enkratni odmerek (nelfinavir 750 mg trikrat na dan, 7 dni)	AUC indinavirja ↑ 51 % C_{max} indinavirja ↔ Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Varnosti kombinacije indinavirja in nelfinavirja niso ugotovili.
indinavir 800 mg vsakih 8 ur, 7 dni (nelfinavir 750 mg enkratni odmerek)	Koncentracija indinavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 83 %	

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
sakvinavir 1200 mg enkratni odmerek (nelfinavir 750 mg trikrat na dan, 4 dni)	AUC sakvinavirja ↑ 392 % Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	
sakvinavir 1200 mg trikrat na dan (nelfinavir 750 mg enkratni odmerek)	Koncentracija sakvinavirja ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 30 %	
amprenavir 800 mg trikrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC amprenavirja ↔ C _{min} amprenavirja ↑ 189 % AUC nelfinavirja ↔	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.
<i>Nenukleozidni analogi zaviralcev reverzne transkriptaze</i>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC efavirenza ↔ AUC nelfinavirja ↓ 20 %	Ni potrebno prilagajati odmerka za nobeno od zdravil.
delavirdin 400 mg trikrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC delavirdina ↓ 31 % AUC nelfinavirja ↑ 107 %	Varnosti kombinacije niso ugotovili, zato jemanja te kombinacije ne priporočamo.
nevirapin		Med sočasnim jemanjem nevirapina in nelfinavirja ni treba prilagajati odmerkov.
<i>Zdravila proti okužbam</i>		
rifabutin 300 mg enkrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC rifabutina ↑ 207 % AUC nelfinavir ↓ 32 %	Pri sočasnem jemanju nelfinavirja 750 mg trikrat na dan ali 1250 mg dvakrat na dan in rifabutina je treba odmerek rifabutina zmanjšati na 150 mg enkrat na dan.
rifabutin 150 mg enkrat na dan (nelfinavir 750 mg trikrat na dan)	AUC rifabutina ↑ 83 % AUC nelfinavirja ↓ 23 %	Pri sočasnem jemanju nelfinavirja 750 mg trikrat na dan ali 1250 mg dvakrat na dan in rifabutina je treba odmerek rifabutina zmanjšati na 150 mg enkrat na dan.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (nelfinavir 750 mg vsakih 8 ur, 5-6 dni)	Koncentracija rifampicina ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↓ 82 %	Sočasna uporaba rifampicina in nelfinavirja je kontraindicirana.
ketokonazol	Koncentracija ketokonazola ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↑ 35 %	Sočasno jemanje nelfinavirja in močnega zaviralca CYP3A, ketokonazola, je povečalo plazemsko AUC nelfinavirja za 35 %. Sprememba koncentracije nelfinavirja ni klinično pomembna, zato pri sočasni uporabi ketokonazola in nelfinavirja ni treba prilagajati odmerkov.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerki nelfinavirja uporabljeni v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
Peroralni kontraceptivi		
17 α -etinilestradiol 35 μ g enkrat dnevno, 15 dni (nelfinavir 750 mg vsakih 8 ur, 7 dni)	AUC etinilestradiola $\downarrow$ 47 % Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol, z nelfinavirjem ne smemo jemati sočasno. Razmisliti je treba o drugih metodah kontracepcije.
noretindron 0,4 mg enkrat na dan, 15 dni (nelfinavir 750 mg vsakih 8 ur, 7 dni)	AUC noretindrona $\downarrow$ 18 % Koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Kontraceptivov, ki vsebujejo noretindron, z nelfinavirjem ne smemo jemati sočasno. Razmisliti je treba o drugih metodah kontracepcije.
Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini)		
		Ker povečane koncentracije zaviralcev reduktaze HMG-CoA lahko povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo, kombinacija teh zaviralcev z nelfinavirjem ni priporočljiva.
simvastatin ali lovastatin (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan)	AUC simvastatina $\uparrow$ 505 % AUC $\leftrightarrow$ nelfinavirja koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Kombinacija simvastatina ali lovastatina in nelfinavirja je kontraindicirana (glejte kontraindikacije).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan)	AUC atorvastatina $\uparrow$ 74 % AUC koncentracija nelfinavirja ni bila merjena.	Presnova atorvastatina je manj odvisna od CYP3A4. Pri sočasnem jemanju nelfinavirja in atorvastatina je treba dati najnižji možni odmerek atorvastatina.
pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z nelfinavirjem. Če je potrebno zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze, se priporočata pravastatin ali fluvastatin. Rosuvastatin se lahko daje z nelfinavirjem toda bolnike je potrebno spremljati.
Antiepileptiki		
fenitoin 300 mg enkrat na dan, 7 dni (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni)	AUC fenitoina $\downarrow$ 29 % prosti fenitoin $\downarrow$ 28 %	Prilagajanje odmerkov nelfinavirja ni priporočljivo. Nelfinavir lahko povzroči zmanjšanje AUC fenitoina, zato je med sočasnim zdravljenjem z nelfinavirjem treba spremljati koncentracije fenitoina.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
Zaviralci protonske črpalke		
omeprazol 20 mg dvakrat na dan, 4 dni, dan 30 minut pred nelfinavirjem (nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 4 dni)	Koncentracija omeprazola ni bila merjena. AUC nelfinavirja ↓ 36 % C _{max} nelfinavirja ↓ 37 % C _{min} nelfinavirja ↓ 39 % AUC presnovka M8 ↓ 92 % C _{max} presnovka M8 ↓ 89 % C _{min} presnovka M8 ↓ 75 %	Omeprazola sočasno z nelfinavirjem ne smemo dajati. Absorpcija nelfinavirja se lahko zmanjša, če se poveča želodčni pH, neglede na vzrok. Sočasna uporaba nelfinavirja in omeprazola lahko povzroči izgubo virološkega odziva, zato je kontraindicirana. Previdnost je potrebna, ko se nelfinavir jemlje skupaj z drugimi zaviralci protonske črpalke.
Sedativi/anksiolitiki		
midazolam	Študije medsebojnega delovanja benzodiazepinov in nelfinavirja niso bile izvedene.	Midazolam se obsežno presnavlja preko CYP3A4. Sočasno dajanje midazolama z nelfinavirjem lahko v veliki meri poveča koncentracijo tega benzodiazepina. Na osnovi podatkov drugih zaviralcev CYP3A4 je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama značilno višje pri peroralnem dajanju midazolama. Nelfinavirja zato ne smemo dajati sočasno z midazolamom, danim peroralno. Če se nelfinavir daje sočasno s parenteralno obliko midazolama, se mora to izvesti v enoti za intenzivno nego ali podobnem okolju, ki zagotavlja natančno klinično spremljanje in ustrezno medicinsko oskrbo v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti, če je bil dan več kot en odmerek midazolama.
Antagonisti receptorjev H1, agonisti 5-HT		
terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir poveča plazemske koncentracije terfenadina. Podobno medsebojno delovanje je možno z astemizolom in cisapridom.	Nelfinavir se sočasno z terfenadinom, astemizolom ali cisapridom ne sme dajati, ker obstaja možnost, da povzroči nevarne in/ali življenjsko ogrožujoče srčne aritmije.

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
<i>Antagonisti receptorjev endotelina</i>		
bosentan	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba bosentana in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije bosentana.	Kadar se daje sočasno z nelfinavirjem, se mora spremljati prenašanje bosentana.
<i>Analgetiki</i>		
metadon 80 mg ± 21 mg enkrat na dan, > 1 mesec (nelfinavir 1250mg dvakrat na dan, 8 dni)	AUC metadona ↓ 47 %	V tej študiji se pri nobenem bolniku niso pojavili odtegnitveni sindromi. Glede na farmakokinetične spremembe pa se pri nekaterih bolnikih, ki prejmejo obe zdravili, lahko pričakuje pojav odtegnitvenega sindroma. V tem primeru je treba zvečati odmerek metadona. AUC metadona se lahko zmanjša pri sočasni uporabi metadona z nelfinavirjem. Morda bo potrebno zvečati odmerke metadona med sočasnim zdravljenjem z nelfinavirjem.
<i>Inhalacijski/nazalen steroid</i>		
flutikazon	↑ flutikazon	Sočasna uporaba flutikazonpropionata in zdravila VIRACEPT lahko poveča plazemske koncentracije flutikazonpropionata. Uporabljajte previdno. Premislite o uporabi drugih možnih zdravil, kot je beklometazon, ki se ne presnavljajo s CYP3A4, posebej pri dolgotrajni uporabi.
<i>Antidepresivi</i>		
trazodon	↑ trazodon	Sočasna uporaba trazodona in zdravila VIRACEPT lahko poveča plazemske koncentracije trazodona. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost. Razmisliti je treba o manjšem odmerku trazodona.
<i>Zaviralci PDE-5 za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH)</i>		
tadalafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba tadalafila in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije tadalafila.	Sočasno dajanje tadalafila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije z zdravilom VIRACEPT se ne priporoča.
sildenafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba sildenafil in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije sildenafil.	Sildenafil je pri sočasnem dajanju z zdravilom VIRACEPT kontraindiciran (glejte kontraindikacije).

Zdravila po terapevtskih področjih (odmerek nelfinavirja uporabljen v študiji)	Vplivi na koncentracije zdravil % spremembe	Priporočila glede sočasnega dajanja zdravil
Zaviralec PDE-5 za zdravljenje erektilne disfunkcije (ED)		
tadalafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba tadalafila in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije tadalafila.	Uporabljajte ob sočasnem povečanem spremljanju neželenih učinkov, povezanih s povečano izpostavljenostjo tadalafilu.
sildenafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba sildenafil in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije sildenafil.	Začetni odmerek sildenafil ne sme preseči 25 mg v 48 urah. Uporabljajte ob sočasnem povečanem spremljanju neželenih učinkov, povezanih s povečano izpostavljenostjo sildenafilu.
varodenafil	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba vardenafila in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije vardenafila.	Uporabljajte sočasno s povečanim spremljanjem neželenih učinkov, povezanih s povečano izpostavljenostjo vardenafilu.
Zdravila za zdravljenje protina		
kolhicin	Ni bilo proučevano. Sočasna uporaba kolhicina in nelfinavirja lahko poveča plazemske koncentracije kolhicina.	Če je potrebno zdravljenje z nelfinavirjem, se pri bolnikih z normalno ledvično ali jetrno funkcijo priporoča znižanje odmerka kolhicina ali prekinitve zdravljenja s kolhicinom. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro se ne sme dati kolhicina z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.4).
Pripravki rastlinskega izvora		
šentjanževka	Pri sočasni uporabi pripravka rastlinskega izvora, ki vsebuje šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>), in nelfinavirja se lahko zmanjšajo koncentracije nelfinavirja v plazmi. Šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo učinkovino, in/ali transportne proteine.	Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, se sočasno z nelfinavirjem ne smejo uporabljati. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj z njenim jemanjem prekine, preveriti pa je treba virusno koncentracijo in, če je mogoče, koncentracije nelfinavirja. Po prekinitvi jemanja šentjanževke lahko pride do porasta koncentracij nelfinavirja in zato bo morda treba prilagoditi odmerek nelfinavirja. Induktivni učinek šentjanževke na encime lahko traja vsaj še 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.

↑ kaže povečanje, ↓ kaže zmanjšanje, ↔ kaže minimalno razliko (< 10 %)

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

V študijah reproduktivne toksičnosti pri podganah pri odmerkih, ki zagotavljajo primerljivo sistemsko izpostavljenost s tisto pri kliničnih odmerkih, ni bilo opaziti neželenih učinkov povezanih z zdravljenjem. Klinične izkušnje z uporabo zdravila VIRACEPT pri nosečnicah so pomanjkljive. Zdravilo VIRACEPT lahko med nosečnostjo dajemo le, če pričakovana korist upravičuje možno tveganje za zarodek.

Priporočeno je, da s HIV okužene ženske pod nobenim pogojem ne dojijo svojih otrok, da bi preprečile prenos virusa HIV. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da se nelfinavir izloča v

mleko. Podatkov o tem, ali se nelfinavir izloča tudi v materino mleko pri človeku, ni. Če matere prejemajo zdravilo VIRACEPT, morajo dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo VIRACEPT nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila VIRACEPT 250 mg tablete so proučevali v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri več kot 1300 bolnikih. Večina bolnikov v teh študijah je prejela 750 mg trikrat na dan, bodisi samega ali v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, ali 1250 mg dvakrat na dan v kombinaciji z nukleozidnimi analogi.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali in so verjetno povezani z nelfinavirjem so driska, navzea in kožni izpuščaji. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki iz kliničnih študij z nelfinavirjem

Neželeni učinki iz kliničnih študij so povzeti v preglednici 2. Seznam vključuje tudi izbrane laboratorijske nepravilnosti, ki so jih opazili z nelfinavirjem (pri 48 tednih).

Preglednica 2: Pogostost neželenih učinkov in izbranih laboratorijskih nepravilnosti iz študij faze II in III. (zelo pogosti ($\geq 10\%$), pogosti ($\geq 1\%$ in $< 10\%$))

Organski sistem	Neželeni učinki
pogostost neželenih učinkov	
	stopnja 3 in 4 vs. stopnje
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	Driska
pogosti	navzea, flatulenca
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	kožni izpuščaji
<i>Preiskave</i>	
pogosti	povečana alanin aminotransferaza, povečana aspartat aminotransferaza, nevtropenija, povečana keratinin fosfokinaza, znižano število nevtrofilcev

Otroci in novorojenčki

V študijah zdravljenja pediatričnih bolnikov (študije 524, 556, PACTG 377/725 in PENTA-7) je nelfinavir v celoti prejemale približno 400 bolnikov do 96 tednov. Profil neželenih učinkov, ki so ga opazili v pediatričnih študijah, je bil podoben profilu neželenih učinkov pri odraslih. Pri otrocih je bil najpogosteje poročani neželeni dogodek driska. Najpogosteje opažena laboratorijska nenormalnost je bila nevtropenija/levkopenija. Zaradi neželenih dogodkov je zdravljenje med potekom teh kliničnih preskušanj prekinilo manj kot 13 % bolnikov.

Postmarketinške izkušnje z nelfinavirjem

Resni in neresni neželeni učinki iz spontanega poročanja v obdobju trženja zdravila (nelfinavir uporabljan kot edini zaviralec proteaze ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili), ki v predhodno navedenih neželenih učinkih v poglavju 4.8 niso omenjeni, so povzeti spodaj. Ker podatki izhajajo iz sistema spontanega poročanja, pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče potrditi.

Bolezni imunskega sistema:

Občasni ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): preobčutljivostne reakcije, vključno z bronhospazmi, zvišano telesno temperaturo, pruritizem, obraznim edemom in makulopapularnim izpuščajem ali buloznim dermatitisom.

Presnovne in prehranske motnje:

Občasni-redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je pri bolnikih s HIV povezano s prerazporeditvijo telesne maščobe (pridobljena lipodistrofija), vključno z izgubo periferne in obrazne podkožne maščobe, povečanjem maščobe na trebuhu in visceralnega maščevja, hipertrofijo prsi in dorzocervikalnim kopičenjem maščob (lipohipertrofija, bivolja grba).

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): pojav sladkorne bolezni ali poslabšanje že obstoječe sladkorne bolezni.

Bolezni prebavil:

Občasni ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): bruhanje; pankreatitis/zvišana amilaza.

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): napenjanje v trebuhu.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, povečane vrednosti jetrnih encimov in zlatenica pri uporabi nelfinavirja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): pri zaviralcih proteaz, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, so se pojavile povečane vrednosti kreatinin-fosfokinaze, mialgija, miozitis in rabdomioliza.

Žilne bolezni:

Redki ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): povečana spontana krvavitev pri bolnikih s lemfilijo.

Bolezni kože in podkožja:

Zelo redki ($\leq 0,01\%$), vključno z osamljenimi poročili: multiformni eritem.

Pediatrična populacija:

Spodaj so naštet še dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg. Pogostnost teh neželenih učinkov ni znana, saj so podatki zbrani s spontanym poročanjem: hipertrigliceridemija, anemija, povečana koncentracija mlečne kisline v krvi in pljučnica.

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezujejo tudi s presnovnimi motnjami, kot so povečana koncentracija trigliceridov v krvi, povečana koncentracija holesterola v krvi, odpornost na insulin, hiperglikemija in hiperlaktemija (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh je malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila VIRACEPT. Za preveliko odmerjanje nelfinavirja ni specifičnega antidota. Če je indicirano, lahko izločanje neabsorbiranega nelfinavirja dosežemo z bruhanjem ali izpiranjem želodca. Neabsorbirani nelfinavir je mogoče odstraniti tudi z dajanjem aktivnega oglja. Ker se nelfinavir močno veže na beljakovine, ga iz krvi z dializo ni mogoče odstraniti v večji količini.

Preveliko odmerjanje nelfinavirja lahko teoretično povezujemo s podaljšanjem intervala Q-T v EKG (glejte tudi poglavje 5.3). Bolnike, ki so zaužili prevelike odmerke zdravila, je smiselno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; Oznaka ATC: J05AE04.

Mehanizem delovanja: HIV-proteaza je encim, ki proteolitsko cepi prekurzorje virusnih polibeljakovin na posamezne beljakovine, ki jih najdemo v infektivnem virusu HIV. Cepitev virusnih polibeljakovin je bistvena za zorenje infektivnega virusa. Nelfinavir se reverzibilno veže na aktivno mesto HIV-proteaze in prepreči cepitev polibeljakovin, kar povzroči nastanek nezrelih neinfektivnih virusnih delcev.

Protivirusna aktivnost in vitro: protivirusno aktivnost nelfinavirja *in vitro* so ugotovili tako v skupnih kot tudi v kroničnih okužbah s HIV v limfoblastoidnih celičnih linijah, limfocitih periferne krvi in monocitih/makrofagih. Nelfinavir je bil učinkovit proti širokemu obsegu laboratorijskih linij in kliničnih izolatov HIV-1 in HIV-2 linij ROD. EC₉₅ (95 % učinkovita koncentracija) nelfinavirja je bila v območju 7 do 111 nM (srednja vrednost 58 nM). Nelfinavir je imel v kombinaciji z zaviralci reverzne transkriptaze, zidovudinom (ZDV), lamivudinom (3TC), didanozinom (ddI), zalcitabinom (ddC) in stavudinom (d4T), aditivne do sinergistične učinke proti virusu HIV brez povečane citotoksičnosti.

Odpornost: virus se lahko izogne učinku nelfinavirja s pomočjo mutacij virusne proteaze na aminokislinskih mestih 30, 88 in 90.

In vitro: izolati HIV z zmanjšano občutljivostjo za nelfinavir so bili izbrani *in vitro*. HIV izolate izbranih bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem samim ali v kombinaciji z zaviralci reverzne transkriptaze, so proučevali glede na fenotipske (n = 19) in genotipske (n = 195, od tega je bilo ocenljivih 157) spremembe v kliničnih preskušanih, ki so potekale v obdobju od 2 do 82 tednov. Pri > 10 % bolnikov z ocenljivimi izolati so opazili eno ali več mutacij virusne proteaze na aminokislinskih mestih 30, 35, 36, 46, 71, 77 in 88. Od 19 bolnikov, za katere so na kliničnih izolatih opravili fenotipske in genotipske analize, se je pri 9 izolatih bolnikov pokazala zmanjšana občutljivost (5- do 93-krat) na nelfinavir v *in vitro*. Izolati vseh 9 bolnikov so imeli eno ali več mutacij gena virusne proteaze. Najpogostejše mesto mutacije je bilo aminokislinsko mesto 30.

Navzkrižna odpornost in vitro: pri izolatih HIV, ki so jih pridobili od 5 bolnikov med zdravljenjem z nelfinavirjem, so odkrili 5- do 93-krat manjšo občutljivost za nelfinavir v *in vitro* v primerjavi z izolati ob začetku zdravljenja, niso pa odkrili skladnega zmanjšanja občutljivosti za indinavir, ritonavir, sakvinavir ali amprenavir *in vitro*. Nasprotno pa so po zdravljenju z ritonavirjem pri 6 od 7 kliničnih izolatov z zmanjšano občutljivostjo za ritonavir (8- do 113-krat) *in vitro* v primerjavi z izolati na začetku zdravljenja opazili tudi zmanjšano občutljivost za nelfinavir *in vitro* (5- do 40-krat). Pri izolatu HIV, ki so ga pridobili od bolnika, ki je prejemal zdravljenje s sakvinavirjem, so opazili zmanjšano občutljivost za sakvinavir (7-krat), niso pa opazili zmanjšane občutljivosti za nelfinavir. Navzkrižna odpornost med nelfinavirjem in zaviralci reverzne transkriptaze je zaradi različnih tarčnih encimov malo verjetna. Klinični izolati (n = 5) z zmanjšano občutljivostjo za zidovudin, lamivudin ali stavudin ostajajo *in vitro* povsem občutljivi za nelfinavir.

In vivo: skupna incidenca mutacije D30N virusne proteaze ocenljivih izolatov (n = 157) bolnikov, ki so prejemali samostojno zdravljenje z nelfinavirjem ali nelfinavir v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom ali stavudinom, je bila 54,8 %. Skupna incidenca drugih mutacij, povezanih s primarno odpornostjo na zaviralce proteaz, je bila 9,6 % za L90M zamenjavo, zamenjav na mestih 48, 82 in 84 pa niso opazili.

Klinični farmakodinamični podatki: zdravljenje s samim nelfinavirjem ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami dokazano zmanjšuje virusno obremenitev in poveča število celic CD4 pri HIV-1 seropozitivnih bolnikih. Zmanjšanje HIV RNA pri monoterapiji z nelfinavirjem je bilo manj izrazito in krajše. Učinke nelfinavirja (samega ali kombiniranega z drugimi protiretrovirusnimi

učinkovinami) na biološke označevalce aktivnosti bolezni, število celic CD4 in virusno RNA, so proučevali v številnih študijah, ki so vključevale bolnike, okužene s HIV-1.

Učinkovitost sheme odmerjanja dvakrat na dan so primerjali s shemo odmerjanja trikrat na dan z zdravilom VIRACEPT 250 mg tablete primarno pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s PI. V randomizirani odprti študiji so pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s PI, primerjali supresijo HIV RNA pri jemanju 1250 mg nelfinavirja dvakrat na dan in pri jemanju 750 mg nelfinavirja trikrat na dan. Hkrati so bolniki prejeli tudi stavudin (30 do 40 mg dvakrat na dan) in lamivudin (150 mg dvakrat na dan).

Delež bolnikov s HIV RNA pod mejo detekcije (občutljive in zelo občutljive metode) v 48. tednu				
Metoda	Analizni postopek	Viracept dvakrat na dan (%)	Viracept trikrat na dan (%)	95 % interval zaupanja
Občutljive	Opaženi podatki	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)
Zelo občutljive	Opaženi podatki	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF (last observation carried forward) = zadnje opazovanje, prenešeno naprej

ITT (intention to treat) = vključeni v zdravljenje

NC = F (non-completers = failures): nedokončano zdravljenje = neuspeh

Pri odmerjanju dvakrat na dan so bile najvišje koncentracije nelfinavirja v plazmi v primerjavi z odmerjanjem trikrat na dan statistično značilno višje. Majhne, statistično nepomembne razlike so opazili pri drugih farmakokinetičnih parametrih, nobena od razlik pa ne predstavlja prednosti enega ali drugega režima odmerjanja. Čeprav študija pri 542 bolnikih, pretežno še nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, ni pokazala statistično značilnih razlik med dvema režimoma odmerjanja v učinkovitosti, pa pomembnost teh ugotovitev pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, ni znana.

V študiji 297 HIV-1 seropozitivnih bolnikov, ki so jemali zidovudin, lamivudin in nelfinavir (2 različna odmerka) ali le zidovudin in lamivudin, je bilo začetno srednje število celic CD4 288 celic/mm³, začetna srednja koncentracija HIV RNA v plazmi pa 5,21 log₁₀ kopij/ml (160.394 kopij/ml). Srednje zmanjšanje HIV RNA v plazmi po 24 tednih, določeno z uporabo metode PCR (< 400 kopij/ml), je bilo 2,33 log₁₀ pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan pri tistih, ki so jemali le zidovudin in lamivudin, pa 1,34 log₁₀. Po 24 tednih je bil odstotek bolnikov, pri katerih se je HIV RNA v plazmi zmanjšala pod mejo zaznave metode (< 400 kopij/ml), 81 % za skupine, zdravljene s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom, ter 8 % za skupine, zdravljene le z zidovudinom in lamivudinom. Po 24 tednih je bilo srednje število celic CD4 povečano za 150 celic/mm³ v skupini, zdravljeni s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom, in 95 celic/mm³ v skupini, zdravljeni le z zidovudinom in lamivudinom. Po 48 tednih je približno 75 % bolnikov, zdravljenih s 750 mg nelfinavirja trikrat na dan v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom, ostalo pod mejo zaznave (< 400 kopij/ml); srednje število celic CD4 se je v tej skupini po 48 tednih povečalo za več kot 198 celic/mm³.

Med skupinama, ki sta prejeli nelfinavir dvakrat in trikrat na dan, ni bilo pomembnih razlik v varnosti ali prenosljivosti. Neželeni učinki katere koli intenzivnosti, neodvisno od povezave z zdravilom v preskušanju, so se pojavili pri enakem deležu bolnikov v obeh skupinah.

Plazemske koncentracije nekaterih zaviralcev HIV-1 proteaze, ki se presnavljajo pretežno s CYP3A4, se lahko povečajo s sočasnim dajanjem majhnih odmerkov ritonavirja, ki je zaviralec te presnove. V primerih zdravljenja s posameznimi zaviralci proteaz, ki so podvrženi temu medsebojnemu delovanju, je treba sočasno dajati majhne odmerke ritonavirja (podporna terapija), da se povečajo koncentracije v plazmi in se doseže najugodnejši protivirusni učinek. Koncentracije nelfinavirja v plazmi, ki se pretežno presnavlja s CYP2C19 in le delno s CYP3A4, niso močno povečane ob sočasnem jemanju z ritonavirjem in zato sočasno jemanje nelfinavirja z majhnimi odmerki ritonavirja ni potrebno. Dve

študiji sta primerjali varnost in učinkovitost nelfinavirja (brez podporne terapije) z zaviralci proteaz ob podporni terapiji z ritonavirjem, vsakega v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami.

Študija M98-863 je randomizirana, preskušanje je dvojno slepo s 653 bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi učinkovinami, in preiskuje zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem (400/100 mg dvakrat na dan, $n = 326$) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan, $n = 327$), vsakega v kombinaciji z lamivudinom (150 mg dvakrat na dan) in stavudinom (40 mg dvakrat na dan). Mediana začetne vrednosti HIV-1 RNK je bila 4,98 $\log_{10}$ kopij/ml v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 5,01 $\log_{10}$ kopij/ml v skupini, zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. Mediana začetnega števila celic CD4+ je bila 232 celic/mm³ v obeh skupinah. V 48. tednu je 63 % bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in 75 % bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, imelo HIV-1 RNK < 400 kopij/ml, medtem ko je 52 % bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in 67 % bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, imelo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (namen zdravljenja, odsotnost = neuspeh). Povprečno povečanje števila celic CD4+ od začetne vrednosti je bilo v 48. tednu 195 celic/mm³ v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 207 celic/mm³ v skupini, zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. V obdobju 48-tedenskega zdravljenja je imelo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml statistično značilno večji delež bolnikov v skupini, zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem, v primerjavi s skupino, zdravljeno z nelfinavirjem.

Študija APV3002 je randomizirana, preskušanje je odprto s 649 bolniki z napredovalo boleznijo HIV, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi učinkovinami, in preiskuje zdravljenje s fosamprenavirjem/ritonavirjem (1400 mg/200 mg enkrat na dan, $n = 322$) v primerjavi z nelfinavirjem (1250 mg dvakrat na dan, $n = 327$), vsakega v kombinaciji z lamivudinom (150 mg dvakrat na dan in abakavirjem (300 mg dvakrat na dan). Mediana začetne vrednosti HIV-1 RNK je bila 4,8 $\log_{10}$ kopij/ml v obeh skupinah. Mediana začetne vrednosti števila celic CD4+ je bila 177 x 10⁶ celic/l v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 166 x 10⁶ celic/l v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem. V 48. tednu je 68 % bolnikov v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 69 % bolnikov, zdravljenih s fosamprenavirjem/ritonavirjem, imelo koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml, kar je kazalo na enakost med skupinama, medtem ko je imelo 53 % bolnikov v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 55 % bolnikov v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem, HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (namen zdravljenja, ponoven pojav/ukinitev = neuspeh). Mediana povečanja števila celic CD4+ od začetne vrednosti v 48 tednih je bila 207 celic/mm³ v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem, in 203 celic/mm³ v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem. Virološki neuspeh je bil večji v skupini, zdravljeni z nelfinavirjem (17 %), kot v skupini, zdravljeni s fosamprenavirjem/ritonavirjem (7 %). Odpornost proti potrebnemu zdravljenju z nukleozidnimi analogi zaviralcev reverzne transkriptaze (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors – NRTI) je bilo značilno manj pogosto pri fosamprenavirju/ritonavirju v primerjavi z nelfinavirjem (13 % v primerjavi s 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti nelfinavirja so proučevali pri zdravih prostovoljcih in pri s HIV okuženih bolnikih. Med zdravimi prostovoljci in s HIV okuženimi bolniki ni bilo bistvenih razlik.

Absorpcija: po enkratnih ali večkratnih peroralnih odmerkih 500 do 750 mg (dve do tri 250 mg tablete), zaužitih s hrano, so bile največje koncentracije nelfinavirja v plazmi dosežene v 2 do 4 urah.

Po večkratnem odmerjanju s 750 mg vsakih 8 ur 28 dni (stanje dinamičnega ravnovesja), so znašale največje koncentracije v plazmi ($C_{\max}$) v povprečju 3 do 4 $\mu\text{g/ml}$, pred naslednjim odmerkom pa 1 do 3 $\mu\text{g/ml}$. Večji porast koncentracij nelfinavirja v plazmi glede na pričakovano raven so opazili po enkratnih odmerkih, pri večkratnem odmerjanju pa ne.

V farmakokinetični študiji pri HIV-pozitivnih bolnikih so primerjali večkratne odmerke 1250 mg dvakrat na dan z večkratnimi odmerki 750 mg trikrat na dan 28 dni. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VIRACEPT dvakrat na dan ($n = 10$), je bila $C_{\max}$ nelfinavirja v plazmi $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$, najnižje koncentracije v plazmi pred naslednjim odmerkom zjutraj $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ in zvečer $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih ($n = 11$), ki so zdravilo VIRACEPT prejeli trikrat na dan, so bile največje

koncentracije nelfinavirja v plazmi ($C_{\max}$) $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$, najnižje koncentracije pred naslednjim odmerkom zjutraj $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ in zvečer $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Razliko med jutranjimi in popoldanskimi ali večernimi najnižjimi koncentracijami pred naslednjim odmerkom pri odmerjanju dvakrat in trikrat na dan so opazili tudi pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli odmerek v točno določenih 8- ali 12-urnih intervalih.

Farmakokinetika nelfinavirja je bila med odmerjanjem dvakrat in trikrat na dan podobna. Pri bolnikih, ki so prejeli 1250 mg nelfinavirja dvakrat na dan je bila AUC_{0-24} nelfinavirja $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n = 10$), pri jemanju 750 mg trikrat na dan pa je bila $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n = 11$). Najnižja izpostavljenost zdravilu tik pred ponovnim odmerkom je bila vsaj dvajsetkrat večja kot srednja IC_{95} skozi celoten dozirni interval za obe shemi odmerjanja. Klinične pomembnosti povezave med *in vitro* meritvami učinkovitosti zdravila in kliničnim izidom niso ugotovili. Po enkratnih odmerkih so ugotovili več kot od odmerka sorazmeren porast plazemskih koncentracij nelfinavirja, po večkratnem odmerjanju tega niso opazili.

Absolutne biološke uporabnosti zdravila VIRACEPT niso določili.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo

Hrana poveča izpostavljenost nelfinavirju in zmanjša farmakokinetične razlike nelfinavirja v primerjavi z uživanjem zdravila na tešče. Zdravi prostovoljci so v eni študiji prejeli 1250 mg enkratni odmerek zdravila VIRACEPT (5 x 250 mg tablete) na tešče ali po obroku (tri obroki z različnim številom kalorij in vsebnostjo maščob). V drugi študiji so zdravi prostovoljci prejeli 1250 mg enkratni odmerek zdravila VIRACEPT (5x 250 mg tablete) na tešče ali po obroku (dva obroka z različno vsebnostjo maščob). Rezultati obeh študij so povzeti spodaj:

Povečanje AUC , $C_{\max}$ in $T_{\max}$ nelfinavirja po obroku v primerjavi z uživanjem zdravila na tešče po 1250 mg odmerku zdravila VIRACEPT (5 x 250 mg tablete)

Število kcal	% maščobe	Število oseb	- kratno povečanje AUC	- kratno povečanje $C_{\max}$	Povečanje $T_{\max}$ (h)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,0	2,3	2,00
1000	50	n=23	3,2	3,3	2,00

Povečanje AUC , $C_{\max}$ in $T_{\max}$ nelfinavirja po obroku z nizko vsebnostjo maščob (20 %) v primerjavi z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (50 %) in v primerjavi z uživanjem zdravila na tešče po 1250 mg odmerku zdravila VIRACEPT (5 x 250 mg tablete)

Število kcal	% maščob	Število oseb	- kratno povečanje AUC	- kratno povečanje $C_{\max}$	Povečanje $T_{\max}$ (h)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Izpostavljenost nelfinavirju narašča s povečanjem števila kalorij ali vsebnostjo maščob v obroku, ki se zaužije skupaj z zdravilom VIRACEPT.

Porazdelitev: nelfinavir se v serumu v visokem odstotku ($\geq 98 \%$) veže na beljakovine. Pri živalih in ljudeh so ocenjeni volumni porazdelitve (2 do 7 l/kg) presegali volumen celotne telesne tekočine, kar nakazuje obsežno prehajanje nelfinavirja v tkiva.

Presnova: nelfinavir se *in vitro* presnavlja z več izoencimi citokroma P 450, vključno s CYP3A, CYP2C19/C9 in CYP2D6. V plazmi so našli enega glavnega in več manj pomembnih oksidiranih presnovkov. Glavni oksidirani presnovek, M8 (terc-butyl hidroksinelfinavir), ima *in vitro* enako protivirusno aktivnost kot učinkovina, njegovo tvorbo katalizira polimorfni citokrom CYP2C19. Nadaljnjo razgradnjo M8 najverjetneje katalizira CYP3A4. Pri bolnikih z normalno aktivnostjo CYP2C19 je raven tega presnovka v plazmi približno 25 % celotne plazemske koncentracije nelfinavirja in njegovih presnovkov. Pričakovati je, da bodo pri bolnikih s slabo aktivnostjo CYP2C19

ali pri bolnikih, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP2C19 (glejte poglavje 4.5), plazemske koncentracije nelfinavirja zvišane, koncentracije terc-butil hidroksinelfinavirja pa zanemarljivo nizke ali celo nemerljive.

Izločanje: ocene očistka po peroralnih enkratnih odmerkih (24 do 33 l/h) in večkratnih odmerkih (26 do 61 l/h) nakazujejo srednje do veliko biološko uporabnost nelfinavirja v jetrih. Končna razpolovna doba v plazmi je 3,5 do 5 ur. Večina (87 %) peroralnega 750 mg odmerka, ki vsebuje nelfinavir ¹⁴C, se je izločila z blatom; celotna radioaktivnost v blatu sestoji iz 22 % nelfinavirja in 78 % številnih oksidiranih presnovkov. Le 1 do 2 % odmerka se izloči z urinom, največ kot nespremenjeni nelfinavir.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah:

Otroci:

Pri otrocih, starih med 2 in 13 let, so očistki peroralno vnešenega nelfinavirja približno 2- do 3-krat večji kot pri odraslih z večjo variabilnostjo med posamezniki. Po jemanju peroralnega praška ali tablet VIRACEPT v odmerkih po približno 25 do 30 mg/kg trikrat na dan s hrano, so bile plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja podobne koncentracijam doseženim pri odraslih bolnikih, ki so prejemali 750 mg zdravila trikrat na dan.

Farmakokinetiko nelfinavirja so proučevali v 5 študijah s pediatričnimi bolniki, od rojstva do 13 let starosti. Bolniki so prejemali zdravilo VIRACEPT bodisi trikrat na dan ali dvakrat na dan s hrano ali z obroki. Režimi odmerjanja in pripadajoče vrednosti AUC₂₄ so povzete spodaj.

Povzetek AUC24 nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih študijah

Številka protokola	Režim odmerjanja ¹	N ²	Starost	Hrana zaužita z zdravilom Viracept	AUC24 (mg.h/l) aritmetična sredina ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg trikrat na dan	14	2-13 let	Prašek z mlečno formulo, pudinom ali vodo, kot del lahkega obroka, ali tableta zaužita z lahkim obrokom	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg dvakrat na dan	6	3-11 let	S hrano	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg trikrat na dan	4	2-9 mesecev	Z mlekom	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg dvakrat na dan	12	2-9 mesecev	Z mlekom	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg dvakrat na dan	10	6 tednov	Prašek z vodo, mlekom, nadaljevalno formulo, nadaljevalno formulo, izdelano iz izolatov beljakovin iz soje, sojinim mlekom ali prehranskimi dopolnili	44,1 ± 27,4
			1 teden		45,8 ± 32,1

¹Odmerek določen s protokolom (dejanski razpon odmerkov)

²N: število oseb s farmakokinetičnimi rezultati, ki jih je mogoče oceniti

Vrednosti C_{pred} naslednjim odmerkom v preglednici niso predstavljene, ker niso na voljo za vse študije

Na voljo so tudi farmakokinetični podatki za 86 bolnikov (starih od 2 do 12 let), ki so prejeli zdravilo VIRACEPT 25-35 mg/kg trikrat na dan v študiji AG1343-556. Farmakokinetični podatki iz študije AG1343-556 so bili bolj raznoliki kot podatki iz drugih študij, ki so bile narejene na pediatrični populaciji; 95 % interval zaupanja za AUC₂₄ je bil od 9 do 121 mg.h/l.

Na splošno je uporaba zdravila VIRACEPT pri pediatrični populaciji povezana z velikimi razlikami v izpostavljenosti zdravilu. Vzrok za te velike razlike ni znan, lahko pa je posledica neskladnosti prehranjevanja pri pediatričnih bolnikih.

Starejši:

Za starejše bolnike podatki niso na voljo.

Bolniki z jetrno okvaro:

Farmakokinetike večkratnega odmerjanja nelfinavirja pri HIV pozitivnih bolnikih z jetrno okvaro niso proučevali.

Farmakokinetika nelfinavirja po enkratnem odmerku 750 mg je bila proučevana pri bolnikih z jetrno okvaro in zdravih prostovoljcih. Opaženo je bilo 49- do 69 % povečanje AUC nelfinavirja v skupini z motnjami jetrnega delovanja z okvaro (Child-Turcotte razredi od A do C) v primerjavi z zdravo skupino. Na podlagi rezultatov te študije ni mogoče narediti posebnih priporočil za odmerjanje nelfinavirja. V drugi študiji so ocenjevali farmakokinetiko nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (1250 mg dvakrat na dan 2 tedna) pri odraslih HIV seronegativnih osebah z blago (Child-

Pugh A; n=6) ali zmerno (Child-Pugh B; n=6) jetrno okvaro. AUC in $C_{\max}$ nelfinavirja se v primerjavi s kontrolno skupino z normalno funkcijo jeter, nista pomembno razlikovala od skupine z blago jetrno okvaro, v skupini z zmerno jetrno okvaro pa je bil AUC višji za 62 %, $C_{\max}$ pa za 22 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Med študijami *in vitro* so visoke koncentracije nelfinavirja in njegovega aktivnega presnovka M8 povzročile inhibicijo kloniranih človeških srčnih kalijevih kanalčkov (hERG). Kalijevi kanalčki hERG so bili 20 % inhibirani pri koncentracijah nelfinavirja, ki so bile 4- do 5-krat višje, in koncentracijah M8, ki so bile 70-krat višje od povprečnih terapevtskih koncentracij pri ljudeh. V nasprotju pa pri podobnih odmerkih pri psih ali v izoliranem srčnem tkivu niso opazili vplivov na podaljšanje intervala Q-T v EKG-ju. Klinična pomembnost teh *in vitro* ugotovitev ni znana. Vendar pa je na podlagi podatkov zdravil, ki podaljšajo interval Q-T, blokiranje kalijevih kanalčkov hERG za > 20 % lahko klinično pomembno. Zato je pri prevelikem odmerjanju treba upoštevati možnost Q-T podaljšanja (glejte poglavje 4.9).

Akutna in kronična toksičnost: študije o peroralni akutni in kronični toksičnosti so opravili na miših (500 mg/kg/dan), podganah (do 1000 mg/kg/dan) in opicah (do 800 mg/kg/dan). Podganam se je povečala masa jeter in pojavila se je z odmerkom povezana hipertrofija tiroidnih folikularnih celic. Opicam se je zmanjšala masa in pojavilo se je splošno telesno propadanje skupaj s splošnimi znaki toksičnosti v prebavilih.

Mutagenost: *in vitro* ter *in vivo* študije z aktivacijo presnove ali brez nje so pokazale, da nelfinavir ni mutagen ali genotoksičen.

Karcinogenost: pri miših in podganah so izvedli dvoletne študije karcinogenosti s peroralnim nelfinavirjevim mesilatom. Odmerki do 1000 mg/kg/dan pri miših niso povzročili onkogenega učinka. Pri podganah se je pri dajanju 1000 mg/kg/dan pojavila zvečana pogostnost folikularnega celičnega adenoma in karcinoma ščitnice v primerjavi s kontrolno skupino. Sistemska izpostavljenost je bila 3- do 4-krat večja kot pri terapevtskih odmerkih pri ljudeh. Dajanje 300 mg/kg/dan je povzročilo porast pogostnosti folikularnega celičnega adenoma ščitnice. Pri podganah je dolgotrajno jemanje nelfinavirja povzročilo učinke v skladu z endokrižno indukcijo, kar pri podganah, ne pa tudi pri ljudeh, poveča predispozicijo za novotvorbe ščitnice. Glede na rezultate raziskave je zelo malo verjetno, da bi bil nelfinavir za ljudi karcinogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ena tableta vsebuje naslednje pomožne snovi:

Jedro tablete:
kalcijev silikat,
krospovidon,
magnezijev stearat,
indigotin (E132) v obliki praška.

Obloga tablete:
hipromeloza,
gliceriltriacetat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem vsebniku. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete VIRACEPT so na voljo v plastičnih steklenicah HDPE, opremljenih z za otroke varnimi HDPE zaporkami s polietilensko podlogo po 270 ali 300 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 22.01.1998

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 23.01.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK II

- A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

VIRACEPT 50 mg/g peroralni prašek:

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

VIRACEPT 250 mg filmsko obložene tablete:

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

Natisnjeno navodilo za uporabo zdravila mora vsebovati ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glej Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo opravil raziskave in dodatne farmakovigilance aktivnosti, opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 1 z dne 30. julij 2007 načrta za obvladovanje tveganja v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah načrta za obvladovanje tveganja, s katerimi soglaša Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s Smernicami Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini, mora biti posodobljen načrt za obvladovanje tveganja predložen hkrati z naslednjim periodičnim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba predložiti posodobljen načrt za obvladovanje tveganja:

- kadar imetnik dovoljenja za uporabo z zdravilom prejme nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutne varnostne specifikacije, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjševanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (pri farmakovigilanci ali zmanjševanju tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

PSUR: Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo PSURa predložil letno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA ZUNANJI OVOJNINI****1. IME ZDRAVILA**

Viracept 50 mg/g peroralni prašek
nelfinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsebnik vsebuje 144 g peroralnega praška. Vsak gram peroralnega praška vsebuje 50 mg nelfinavirja v obliki nelfinavirjevega mesilata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi sladilo aspartam (E951), saharozo palmitat, kalij, naravne in umetne arome in druge pomožne snovi. Za nadaljne informacije glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

144 g peroralnega praška

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Zdravila ne pripravljajte v steklenici

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C
Shranjujte v originalnem vsebniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/054/001

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

viracept 50 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA NALEPKI STEKLENICE****1. IME ZDRAVILA**

Viracept 50 mg/g peroralni prašek
nelfinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En gram peroralnega praška vsebuje 50 mg nelfinavirja (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi E951, saharozo palmitat, kalij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

144 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila ne pripravljajte v steklenici

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C
Shranjujte v originalnem vsebniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

‘Logo’

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/054/001

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA ZUNANJI OVOJNINI****1. IME ZDRAVILA**

Viracept 250 mg filmsko obložene tablete
nelfinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 292,25 mg nelfinavirjevega mesilata, kar ustreza 250 mg nelfinavirja v obliki proste baze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi barvilo indigotin (E132) in druge pomožne snovi.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

270 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

Shranjujte v originalnem vsebniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/054/004

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

viracept 250 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA NALEPKI STEKLENICE****1. IME ZDRAVILA**

Viracept 250 mg filmsko obložene tablete
nelfinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg nelfinavirja (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

270 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

Shranjujte v originalnem vsebniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

‘Logo’

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/054/004

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA ZUNANJI OVOJNINI****1. IME ZDRAVILA**

Viracept 250 mg filmsko obložene tablete
nelfinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 292,25 mg nelfinavirjevega mesilata, kar ustreza 250 mg nelfinavirja v obliki proste baze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi barvilo indigotin (E132) in druge pomožne snovi.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

Shranjujte v originalnem vsebniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/054/005

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

viracept 250 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**BESEDILO NA NALEPKI STEKLENICE****1. IME ZDRAVILA**

Viracept 250 mg filmsko obložene tablete
nelfinavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg nelfinavirja (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

300 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

Shranjujte v originalnem vsebniku

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

‘Logo’

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/97/054/005

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA
--

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

VIRACEPT 50 mg/g peroralni prašek nelfinavir

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Viracept in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viracept
3. Kako jemati zdravilo Viracept
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Viracept
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO VIRACEPT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Kaj je zdravilo Viracept

Zdravilo Viracept vsebuje zdravilno učinkovino nelfinavir, ki je »zaviralec proteaz«. Spada v skupino zdravil imenovanih »protiretrovirusna« zdravila.

Za kaj zdravilo Viracept uporabljamo

Zdravilo Viracept se uporablja v kombinaciji z drugimi »protiretrovirusnimi« zdravili zato, da:

- deluje proti virusu človeške imunske pomanjkljivosti (HIV). Pomaga zmanjšati število delcev HIV v vaši krvi.
- poveča število nekaterih celic v vaši krvi, ki se pomagajo boriti proti okužbi. To so CD4 bele krvne celice. Njihovo število je pri okužbi s HIV še posebej zmanjšano. To pa lahko privede do povečanega tveganja za različne tipe okužb.

Zdravilo Viracept ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Še vedno lahko zaradi vašega virusa HIV dobite okužbe ali druge bolezni. Zdravljenje z zdravilom Viracept ne preprečuje prenosa virusa HIV na druge osebe z okuženo krvjo ali spolnim stikom. Zato morate med jemanjem zdravila Viracept izvajati ustrezne varnostne ukrepe za preprečitev prenosa virusa na druge.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO VIRACEPT

Ne jemljite zdravila Viracept

- če ste alergični (preobčutljivi) na nelfinavir ali katerikoli sestavino zdravila (naštete so v poglavju 6 »Dodatne informacije«),
- če se zdravite s katerikoli od zdravil naštetih v prvem delu poglavja 2 »Jemanje drugih zdravil«, »Ne jemljite zdravila Viracept«.

Ne jemljite zdravila Viracept, če se karkoli od naštetega nanaša na vas.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Viracept

Pred zdravljenjem z zdravilom Viracept se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate težave z ledvicami,
- imate visok krvni sladkor (sladkorno bolezen),
- imate redko dedno bolezen krvi, ki se imenuje »hemofilija«,
- imate bolezen jeter, ki je posledica hepatitisa B ali C. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti redne preiskave krvi.

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas ali, če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Viracept posvetujte z vašim zdravnikom ali s farmacevtom.

Bolniki z jetrno boleznijo

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja zvečano tveganje za hude in potencialno smrtne jetrne neželene dogodke, zato bodo morda potrebni krvni testi za nadzor jetrnega delovanja. Če ste imeli jetrno bolezen, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Telesno maščevje

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči spremembe oblike telesa zaradi prerazporeditve maščevja. Spremembe lahko zajemajo izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu, povečanje maščevja v abdomnu (trebuhu) in drugih notranjih organih, povečanje prsi in maščobne kepe na zadnjem delu vratu (bivolja grba). Vzroki teh stanj in njihovi dolgoročni vplivi na zdravje za zdaj niso znani. Če opazite spremembe v telesnem maščevju, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Simptomi prejšnjih okužb

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Bolezni skeletnega sistema (osteonekroza)

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa oz. sklepov, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite kateregakoli od teh simptomov, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih kupili brez recepta in zdravila rastlinskega izvora. To pa zato, ker zdravilo Viracept lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Viracept.

Ne jemljite zdravila Viracept in obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katerokoli od navedenih zdravil:

- zdravila iz derivatov ergot, kot so kabergolin, ergotamin ali lizurid (za Parkinsonovo bolezen ali migreno),
- pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (za depresijo in izboljšanje volje),
- rifampicin (za tuberkulozo (TB)),
- terfenadin ali astemizol (za alergijo),
- pimoizid (za psihične težave),
- amiodaron ali kinidin (za nepravilne srčne utripe),
- fenobarbital ali karbamazepin (za krče ali epilepsijo),
- triazolam ali peroralno vzeti midazolam (za tesnobo in/ali težav z nespečnostjo),

- cisaprid (za zgago ali težave s prebavili),
- omeprazol (za razjede v prebavilih)
- alfuzosin (za zdravljenje benigne hiperplazije prostate (BHP)),
- sildenafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH)),
- simvastatin ali lovastatin (za znižanje holesterola v krvi).

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas, ne jemljite zdravila Viracept in se posvetujte z vašim zdravnikom ali s farmacevtom. Če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Viracept posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katerokoli od navedenih zdravil:

- druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir in delavirdin, amprenavir, efavirenz ali nevirapin,
- peroralne kontracepcijske tablete. Zdravilo Viracept lahko ustavi delovanje kontracepcijskih tablet, zato med jemanjem zdravila Viracept uporabljajte druge metode kontracepcije (kondomi),
- blokatorji kalcijevih kanalčkov, vključno z bepridilom (za bolezni srca),
- zaviralci imunske odzivnosti vključno s takrolimusom ali ciklosporinom,
- zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, kot je lansoprazol,
- flutikazon (za senen nahod),
- fenitoin (za krče ali epilepsijo),
- metadon (za zdravljenje zasvojenosti z opijati),
- sildenafil (za zdravljenje moške impotence),
- tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) ali za zdravljenje moške impotence),
- vardenafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) ali za zdravljenje moške impotence),
- ketokonazol, itrakonazol ali flukonazol (za glivične okužbe),
- rifabutin, eritromicin ali klaritromicin (za bakterijske okužbe),
- injiciran midazomal ali diazepam (za nespečnost in/ali težav z nespečnostjo),
- fluoksetin, paroksetin, imipramin in amitriptilin ali trazodon (za depresijo),
- atorvastatin ali drugi statini (za znižanje holesterola v krvi),
- salmeterol (za zdravljenje astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB)),
- varfarin (za zmanjševanje zlepljanja krvnih ploščic v vašem telesu),
- kolhicin (za zdravljenje gube ali Mediteranske vročine),
- bosentan (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH)).

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas ali, če ste negotovi se pred jemanjem zdravila Viracept posvetujte z vašim zdravnikom ali s farmacevtom.

Jemanje zdravila Viracept skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Viracept zaužijte z obrokom. Tako dobi vaše telo največ koristi od zdravila.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

- Če ste noseči ali nameravate zanositi, o tem obvestite svojega zdravnika preden začnete jemati zdravilo Viracept.
- Med jemanjem zdravila Viracept ne smete dojit, ker virus HIV lahko preide na otroka.
- Zdravilo Viracept lahko ustavi delovanje kontracepcijskih tablet, zato med jemanjem zdravila Viracept uporabljajte druge metode kontracepcije (kondomi).
- Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Viracept verjetno ne vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja z orodji ali s stroji.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Viracept

- Zdravilo vsebuje vrsto sladkorja, saharozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. En odmerek vsebuje do 5,9 miligramov saharoze, kar je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo.
- Zdravilo vsebuje sladilo aspartam, ki je izvor fenilalanina. Lahko škoduje osebam s fenilketonurijo.
- Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 miligramov) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas ali, če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Viracept posvetujte z vašim zdravnikom ali s farmacevtom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO VIRACEPT

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Običajni odmerki zdravila so opisani spodaj. Da bi dosegli najboljše učinkovanje zdravila Viracept, pozorno sledite navodilom.

Zdravilo Viracept v obliki praška je za osebe, ki ne morejo zaužiti tablet. Zdravilo Viracept v obliki tablet je na splošno priporočljivo za odrasle in starejše otroke. Mlajšim otrokom, ki lahko jemljejo tablete, lahko namesto peroralnega praška dajemo tablete zdravila Viracept. Če želite namesto praška jemati tablete, prosimo, glejte Navodilo za uporabo za zdravilo Viracept 250 mg tablete.

Kako pripraviti zdravilo Viracept

V škatli sta dve merici:

- Bela merica po 1 gram (1 g).
- Modra merica po 5 gramov (5 g).

Z merico odvezamite ustrezno količino praška. Z držalom druge merice odstranite presežek praška s prve merice (glejte spodnjo sliko), tako da boste dobili izravnano površino na prvi merici.



- Prašek lahko zmešate z majhno količino vode, mleka, nadaljevalnih formul za majhne otroke, nadaljevalnih formul za majhne otroke, izdelanih iz izolatov beljakovin iz soje, sojinega mleka, tekočih prehranskih dopolnil ali pudinga.
- Če mešanica ni zaužita takoj, se lahko shranjuje v hladilniku, vendar ne več kot 6 ur.
- Prašek ne smete mešati s pomarančnim sokom, jabolčnim sokom ali drugimi tekočinami ali hranili kislega okusa. To lahko povzroči grenak okus zdravila.
- Prašek ne smete mešati s tekočino v originalnem vsebniku.

Jemanje zdravila

- **Zdravilo Viracept jemljite z obrokom. Na ta način bo vaše telo dobilo največ koristi od zdravila.**
- Zaužijte celotno mešanico, ki jo vsakič pripravite. Tako boste prejeli ustrezno količino vašega zdravila.
- Odmerke jemljite vsak dan ob pravem času. To omogoča, najboljše delovanje zdravila.
- Zdravila ne smete prenehati jemati dokler se ne posvetujete z vašim zdravnikom.

Koliko zdravila vzeti

Odrasli in otroci, starejši od 13 let

Zdravilo Viracept prašek se lahko vzame bodisi dvakrat ali trikrat na dan z obrokom. Običajni odmerki so podani v preglednici 1.

Preglednica 1

Odmerki za odrasle in otroke, starejše od 13 let			
pogostnost jemanja	število meric		odmerek, ki ga vsakič vzamete (v gramih)
	modra merica (5 g)	bela merica (1 g)	
dvakrat na dan	5	-	25 g
trikrat na dan	3	-	15 g

Otroci, od 3 do 13 let

Za otroke, stare od 3 do 13 let je priporočen odmerek zdravila Viracept prašek odvisen od njihove telesne mase. Otroku boste zdravilo dali bodisi dvakrat ali trikrat na dan z obrokom.

Različni načini so prikazani v ločenih preglednicah spodaj.

- **Preglednica 2:** če dajete zdravilo **dvakrat na dan**, potem boste vsakič dali 50-55 mg nelfinavirja za vsak kg telesne mase.
- **Preglednica 3:** če dajete zdravilo **trikrat na dan**, potem boste vsakič dali 25-35 mg nelfinavirja za vsak kg telesne mase.

Preglednica 2

Odmerki za otroke, stare od 3 do 13 let, pri odmerjanju dvakrat na dan			
otrokova telesna masa	število meric		odmerek, ki ga je treba vsakič dati (v gramih)
	modra merica (5 g)	bela merica (1 g)	
7,5 do 8,5 kg	1	in 3	8 g
8,5 do 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 do 12 kg	2	in 2	12 g
12 do 14 kg	2	in 4	14 g
14 do 16 kg	3	in 1	16 g
16 do 18 kg	3	in 3	18 g
18 do 22 kg	4	in 1	21 g
nad 22 kg	5	-	25 g

Preglednica 3

Odmerki za otroke, stare od 3 do 13 let, pri odmerjanju trikrat na dan			
otrokova telesna masa	število meric		odmerek, ki ga je treba vsakič dati (v gramih)
	<u>modra merica</u> (5 g)	<u>bela merica</u> (1 g)	
7,5 do 8,5 kg	1		5 g
8,5 do 10,5 kg	1	in 1	6 g
10,5 do 12 kg	1	in 2	7 g
12 do 14 kg	1	in 3	8 g
14 do 16 kg	2		10 g
16 do 18 kg	2	in 1	11 g
18 do 22 kg	2	in 3	13 g
nad 22 kg	3		15 g

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viracept, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viracept, kot bi smeli, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom ali pojdite v bolnišnico. Vzemite zdravilo s seboj. Poleg drugih simptomov, lahko zelo veliki odmerki zdravila Viracept povzročijo motnje srčnega ritma.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Viracept

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.

- Če je skoraj čas za naslednji odmerek, izpuščenega odmerka ne vzemite.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Viracept

Zdravila ne smete prenehati jemati brez predhodnega posvetovanja z vašim zdravnikom. Odmerke jemljite vsak dan ob pravem času. To omogoča najboljše delovanje zdravila.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Viracept neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Če opazite katerikoli od naštetih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika:

- **Alergične reakcije.** Znaki lahko vključujejo težave z dihanjem, zvišano telesno temperaturo, srbež, zateklost obraza in kožne izpuščaje, ki lahko včasih povzročijo mehurje.
- **Povečana krvavitev, če imate hemofilijo.** Če imate hemofilijo tipa A ali B, se lahko v redkih primerih krvavitev poveča.
- **Bolezni skeletnega sistema (osteonekroza).** Znaki osteonekroze lahko vključujejo togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti).
- **Okužba.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov.

Če opazite karkoli od zgoraj navedenega, takoj obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki, o katerih morate obvestiti vašega zdravnika

Če se pri vas pojavi katerikoli od naštetih neželenih učinkov ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 ljudi):

- driska.

Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 ljudi):

- izpuščaji,
- napenjanje,
- občutek slabosti,
- zmanjšano število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (nevtrofilci),
- nenormalne vrednosti krvnih preiskav, ki merijo delovanje vaših jeter ali mišic.

Občasni (pojavi se pri manj kot 1 od 100 ljudi):

- slabost,
- pankreatitis: znaki vključujejo hude bolečine v želodcu, ki se širijo v hrbet,
- kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči spremembe oblike telesa zaradi prerazporeditve maščevja. Spremembe lahko zajemajo izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu, povečanje maščevja v abdomnu (trebuhi) in drugih notranjih organih, povečanje prsi in maščobne kepe na zadnjem delu vratu (bivolja grba). Vzroki teh stanj in njihovi dolgoročni vplivi na zdravje za zdaj niso znani.

Redki (pojavi se pri manj kot 1 od 1000 ljudi):

- porumenelost kože in oči. To bi lahko bil znak za težave z jetri, kot so hepatitis ali zlatenica,
- huda oblika izpuščaja (multiformni eritem),
- zatečenost trebuha,
- visok krvni sladkor (sladkorna bolezen) ali poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni,
- pojavili so se tudi redki primeri bolečin v mišicah, občutljivosti ali oslabelosti, posebno ob jemanju kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, vključno z zaviralci proteaz in nukleozidnimi analogi. Redko so bile te mišične težave resne in so povzročile razgradnjo mišičnih vlaken (rabdomioliza).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali:

- kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči tudi zvišane koncentracije mlečne kisline in sladkorja v krvi, hiperlipidemijo (povečanje maščob v krvi) in odpornost na inzulin,
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija),
- bolezni pljuč (pljučnica),
- pri bolnikih, ki so se zdravili s to terapijo ali z drugimi zaviralci proteaz so poročali o sladkorni bolezni ali povišanem sladkorju v krvi.

Neželeni učinki pri otrocih

V kliničnih preskušanjih je zdravilo Viracept prejelo okrog 400 otrok (starih od 0 do 13 let). Neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih, so podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih. Neželeni učinek, o katerem so pri otrocih najpogosteje poročali, je driska. Zaradi neželenih učinkov je bilo redko treba prenehati z jemanjem zdravila Viracept.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA VIRACEPT

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalnem vsebniku.
- Pripravljena mešanica se lahko shranjuje v hladilniku največ 6 ur.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Viracept

- Zdravilna učinkovina zdravila Viracept je nelfinavir. En gram peroralnega praška vsebuje takšno količino nelfinavirjevega mesilata, ki ustreza 50 mg nelfinavirja.
- Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, maltodekstrin, kalijev hidrogenfosfat, krospovidon, hipromeloza, aspartam (E951), saharoza palmitat, naravna in umetna aroma.

Izgled zdravila Viracept in vsebina pakiranja

Peroralni prašek Viracept 50 mg/g je bele do sivo bele barve. Na voljo je v plastičnih stekleničkah s plastično za otroke varno zaporko. Vsaka steklenica vsebuje 144 gramov praška, v njej pa sta priloženi (bela) merica po 1 gram in (modra) merica po 5 gramov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

NAVODILO ZA UPORABO

VIRACEPT 250 mg filmsko obložene tablete nelfinavir

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Viracept in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viracept
3. Kako jemati zdravilo Viracept
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Viracept
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO VIRACEPT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Kaj je zdravilo Viracept

Zdravilo Viracept vsebuje zdravilno učinkovino nelfinavir, ki je »zaviralec proteaz«. Spada v skupino zdravil imenovanih »protiretrovirusna« zdravila.

Za kaj zdravilo Viracept uporabljamo

Zdravilo Viracept se uporablja v kombinaciji z drugimi »protiretrovirusnimi« zdravili zato, da:

- deluje proti virusu človeške imunske pomanjkljivosti (HIV). Pomaga zmanjšati število delcev HIV v vaši krvi.
- poveča število nekaterih celic v vaši krvi, ki se pomagajo boriti proti okužbi. To so CD4 bele krvne celice. Njihovo število je pri okužbi s HIV še posebej zmanjšano. To pa lahko privede do povečanega tveganja za različne tipe okužb.

Zdravilo Viracept ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Še vedno lahko zaradi vašega virusa HIV dobite okužbe ali druge bolezni. Zdravljenje z zdravilom Viracept ne preprečuje prenosa virusa HIV na druge osebe z okuženo krvjo ali spolnim stikom. Zato morate med jemanjem zdravila Viracept izvajati ustrezne varnostne ukrepe za preprečitev prenosa virusa na druge.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO VIRACEPT

Ne jemljite zdravila Viracept

- če ste alergični (preobčutljivi) na nelfinavir ali katerikoli sestavino zdravila (naštete so v poglavju 6 »Dodatne informacije«),
- če se zdravite s katerikoli od zdravil naštetih v prvem delu poglavja 2 »Jemanje drugih zdravil«, »Ne jemljite zdravila Viracept«.

Ne jemljite zdravila Viracept, če se karkoli od naštetega nanaša na vas.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Viracept

Pred zdravljenjem z zdravilom Viracept se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate težave z ledvicami,
- imate visok krvni sladkor (sladkorno bolezen),
- imate redko dedno bolezen krvi, ki se imenuje »hemofilija«,
- imate bolezen jeter, ki je posledica hepatitisa B ali C. Vaš zdravnik bo morda želel opraviti redne preiskave krvi.

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas ali, če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Viracept posvetujte z vašim zdravnikom ali s farmacevtom.

Bolniki z jetrno boleznijo

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja zvečano tveganje za hude in potencialno smrtne jetrne neželene dogodke, zato bodo morda potrebni krvni testi za nadzor jetrnega delovanja. Če ste imeli jetrno bolezen, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Telesno maščevje

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči spremembe oblike telesa zaradi prerazporeditve maščevja. Spremembe lahko zajemajo izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu, povečanje maščevja v abdomnu (trebuhu) in drugih notranjih organih, povečanje prsi in maščobne kepe na zadnjem delu vratu (bivolja grba). Vzroki teh stanj in njihovi dolgoročni vplivi na zdravje za zdaj niso znani. Če opazite spremembe v telesnem maščevju, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Simptomi prejšnjih okužb

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Bolezni skeletnega sistema (osteonekroza)

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa oz. sklepov, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite kateregakoli od teh simptomov, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih kupili brez recepta in zdravila rastlinskega izvora. To pa zato, ker zdravilo Viracept lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Viracept.

Ne jemljite zdravila Viracept in obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katerokoli od navedenih zdravil:

- zdravila iz derivatov ergot, kot so kabergolin, ergotamin ali lizurid (za Parkinsonovo bolezen ali migreno),
- pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (za depresijo in izboljšanje volje),
- rifampicin (za tuberkulozo (TB)),
- terfenadin ali astemizol (za alergijo),
- pimozid (za psihične težave),
- amiodaron ali kinidin (za nepravilne srčne utripe),
- **fenobarbital ali karbamazepin (za krče ali epilepsijo)**,
- triazolam ali peroralno vzeti midazolam (za tesnobo in/ali težav z nespečnostjo),

- cisaprid (za zgago ali težave s prebavili),
- omeprazol (za razjede v prebavilih),
- alfuzosin (za zdravljenje benigne hiperplazije prostate (BHP)),
- sildenafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH)),
- simvastatin ali lovastatin (za znižanje holesterola v krvi).

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas, ne jemljite zdravila Viracept in se posvetujte z vašim zdravnikom ali s farmacevtom. Če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Viracept posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katerokoli od navedenih zdravil:

- druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir in delavirdin, amprenavir, efavirenz ali nevirapin,
- peroralne kontracepcijske tablete. Zdravilo Viracept lahko ustavi delovanje kontracepcijskih tablet, zato med jemanjem zdravila Viracept uporabljajte druge metode kontracepcije (kondomi),
- blokatorji kalcijevih kanalčkov, vključno z bepridilom (za bolezni srca),
- zaviralci imunske odzivnosti vključno s takrolimusom ali ciklosporinom,
- zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, kot je lansoprazol,
- flutikazon (za senen nahod),
- fenitoin (za krče ali epilepsijo),
- metadon (za zdravljenje zasvojenosti z opijati),
- sildenafil (za zdravljenje moške impotence),
- tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) ali za zdravljenje moške impotence),
- vardenafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) ali za zdravljenje moške impotence),
- ketokonazol, itrakonazol ali flukonazol (za glivične okužbe),
- rifabutin, eritromicin ali klaritromicin (za bakterijske okužbe),
- injiciran midazomal ali diazepam (za nespečnost in/ali težav z nespečnostjo),
- fluoksetin, paroksetin, imipramin in amitriptilin ali trazodon (za depresijo),
- atorvastatin ali drugi statini (za znižanje holesterola v krvi),
- salmeterol (za zdravljenje astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB)),
- varfarin (za zmanjševanje zlepljanja krvnih ploščic v vašem telesu),
- kolhicin (za zdravljenje protike ali Mediteranske vročine),
- bosentan (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH)).

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas ali, če ste negotovi se pred jemanjem zdravila Viracept posvetujte z vašim zdravnikom ali s farmacevtom.

Jemanje zdravila Viracept skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Viracept zaužijte z obrokom. Tako dobi vaše telo največ koristi od zdravila.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

- Če ste noseči ali nameravate zanositi, o tem obvestite svojega zdravnika preden začnete jemati zdravilo Viracept.
- Med jemanjem zdravila Viracept ne smete dojit, ker virus HIV lahko preide na otroka.
- Zdravilo Viracept lahko ustavi delovanje kontracepcijskih tablet, zato med jemanjem zdravila Viracept uporabljajte druge metode kontracepcije (kondomi).
- Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Viracept verjetno ne vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja z orodji ali s stroji.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO VIRACEPT

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Običajni odmerki zdravila so opisani spodaj. Da bi dosegli najboljše učinkovanje zdravila Viracept, pozorno sledite navodilom.

Zdravilo Viracept tablete je treba jemati peroralno. Tablete je treba pogoltniti cele in skupaj z obrokom. Odrasli ali otroci, ki ne morejo pogoltniti tablet, lahko Viracept raztopijo v vodi na naslednji način:

- tableto dajte v pol kozarca vode in premešajte z žlico,
- ko se tableta raztopi temeljito premešajte motno modrikasto tekočino in takoj popijte,
- kozarec poplaknite s pol kozarca vode in jo popijte, saj s tem zagotovite, da ste vzeli celoten odmerek.

Z zdravilom VIRACEPT se ne priporoča jemanje kisle hrane ali sokov (kot je. pomarančni sok, jabolčni sok ali jabolčna čežana), saj ima lahko ta kombinacija grenak okus.

Druga možnost je, da odrasli ali otroci, ki ne morejo pogoltniti tablet jemljejo zdravilo Viracept 50 mg/g peroralni prašek. Če želite namesto tablet jemati prašek, prosimo, glejte navodilo za uporabo za zdravilo Viracept 50 mg/g peroralni prašek.

Jemanje zdravila

- **Zdravilo Viracept jemljite z obrokom. Na ta način bo vaše telo dobilo največ koristi od zdravila.**
- Odmerke jemljite vsak dan ob pravem času. To omogoča najboljše delovanje zdravila.
- Zdravila ne smete prenehati jemati preden se posvetujete z vašim zdravnikom.

Koliko zdravila vzeti

Odrasli in otroci, starejši od 13 let

Zdravilo Viracept tablete se lahko vzame bodisi dvakrat ali trikrat na dan z obrokom. Običajni odmerki so podani v preglednici 1.

Preglednica 1

Odmerki za odrasle in otroke, starejše od 13 let		
pogostnost jemanja	število tablet	odmerek, ki ga vsakič vzamete (v miligramih)
dvakrat na dan	5	1250 mg
trikrat na dan	3	750 mg

Otroci, od 3 do 13 let

Za otroke, stare od 3 do 13 let je priporočen odmerek zdravila Viracept tablete odvisen od njihove telesne mase. Pozorno spremljajte povečanje telesne mase vašega otroka, da zagotovite jemanje ustreznega celokupnega dnevnega odmerka.

- Kadar vaš otrok tehta 18 kg ali več, mu lahko date tablete dvakrat ali trikrat na dan.
- Kadar vaš otrok tehta 18 kg ali manj, mu morate dati tablete trikrat na dan.

Različni načini so prikazani v ločenih preglednicah spodaj.

- **Preglednica 2:** če dajete zdravilo **dvakrat na dan** (otrokom, ki tehtajo 18 kg ali več), potem boste vsakič dali 50-55 mg nelfinavirja za vsak kg telesne mase.
- **Preglednica 3:** če dajete zdravilo **trikrat na dan**, potem boste vsakič dali 25-35 mg nelfinavirja za vsak kg telesne mase, **razen otrokom ki tehtajo 10,5 do 12 kg, 12 do 14 kg in 18 do 22 kg.** Ti otroci bodo prejeli različno število tablet ob vsakem obroku. Preglednica prav tako prikazuje priporočeno skupno število Viracept tablet, ki jih bodo otroci prejeli vsak dan glede na njihovo telesno maso.

Preglednica 2

Odmerki za otroke, stare od 3 do 13 let, ki tehtajo več kot 18 kg, pri odmerjanju dvakrat na dan	
otrokova telesna masa	število tablet
18 do 22 kg	4
več kot 22 kg	5

Preglednica 3

Odmerek dan trikrat na dan otrokom, starim od 3 do 13 let, s telesno maso več kot 7,5 kg				
Telesna masa vašega otroka	Priporočeno število tablet danih ob vsakem obroku			Skupno število tablet na dan
	Število tablet ob zajtrku	Število tablet ob kosilu	Število tablet ob večerji	
7,5 do 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 do 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 do 12 kg*	2	1	1	4
12 do 14 kg*	2	1	2	5
14 do 16 kg	2	2	2	6
16 do 18 kg	2	2	2	6
18 do 22 kg*	3	2	2	7
nad 22 kg	3	3	3	9

* Otroci s temi telesnimi masami ne bodo prejeli enakega števila tablet čez dan. Vaš zdravnik mora spremljati število HIV delcev in število CD4 belih krvnih celic v otrokovi krvi, da zagotovi, da zdravilo deluje najbolje kar lahko.

Zelo pomembno je, da se vzame pravilno število tablet pri vsakem odmerku. Spremljati morate, da bo vaš otrok v vsakem območju telesne mase vzel priporočeno število tablet pri vsakem odmerku z obroki.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viracept, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viracept, kot bi smeli, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom ali pojdite v bolnišnico. Zdravilo vzemite s seboj. Poleg drugih simptomov, lahko zelo veliki odmerki zdravila Viracept povzročijo motnje srčnega ritma.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Viracept

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.

- Če je skoraj čas za naslednji odmerek, izpuščenega odmerka ne vzemite.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Viracept

Zdravila ne smete prenehati jemati brez predhodnega posvetovanja z vašim zdravnikom. Odmerke jemljite vsak dan ob pravem času. To omogoča, najboljšo delovanje zdravila.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Viracept neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Če opazite katerikoli od naštetih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika:

- **Alergične reakcije.** Znaki lahko vključujejo težave z dihanjem, zvišano telesno temperaturo, srbež, zateklost obraza in kožne izpuščaje, ki lahko včasih povzročijo mehurje.
- **Povečana krvavitev, če imate hemofilijo.** Če imate hemofilijo tipa A ali B, se lahko v redkih primerih krvavitev poveča.
- **Bolezni skeletnega sistema (osteonekroza).** Znaki osteonekroze lahko vključujejo togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti).
- **Okužba.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov.

Če opazite karkoli od zgoraj navedenega, takoj obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki, o katerih morate obvestiti vašega zdravnika

Če se pri vas pojavi katerikoli od naštetih neželenih učinkov ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 ljudi):

- driska.

Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 ljudi):

- izpuščaji,
- napenjanje,
- občutek slabosti,
- zmanjšano število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (nevtrofilci),
- nenormalne vrednosti krvnih preiskav, ki merijo delovanje vaših jeter ali mišic.

Občasni (pojavi se pri manj kot 1 od 100 ljudi):

- slabost,
- pankreatitis: znaki vključujejo hude bolečine v želodcu, ki se širijo v hrbet,
- kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči spremembe oblike telesa zaradi preureditve maščevja. Spremembe lahko zajemajo izgubo maščevja na nogah, rokah in obrazu, povečanje maščevja v abdomnu (trebuhi) in drugih notranjih organih, povečanje prsi in maščobne kepe na zadnjem delu vratu (bivolja grba). Vzroki teh stanj in njihovi dolgoročni vplivi na zdravje za zdaj niso znani.

Redki (pojavi se pri manj kot 1 od 1000 ljudi):

- porumenelost kože in oči. To bi lahko bil znak za težave z jetri, kot so hepatitis ali zlatenica,
- huda oblika izpuščaja (multiformni eritem),
- zatečenost trebuha,
- visok krvni sladkor (sladkorna bolezen) ali poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni,
- pojavili so se tudi redki primeri bolečin v mišicah, občutljivosti ali oslabelosti, posebno ob jemanju kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, vključno z zaviralci proteaz in nukleozidnimi analogi. Redko so bile te mišične težave resne in so povzročile razgradnjo mišičnih vlaken (rabdomioliza).

Drugi neželeni učinki o katerih so poročali:

- kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči tudi zvišane koncentracije mlečne kisline in sladkorja v krvi, hiperlipidemijo (povečanje maščob v krvi) in odpornost na inzulin,
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija),
- bolezni pljuč (pljučnica),
- pri bolnikih, ki so se zdravili s to terapijo ali z drugimi zaviralci proteaz so poročali o sladkorni bolezni ali povišanem sladkorju v krvi.

Neželeni učinki pri otrocih

V kliničnih študijah je zdravilo Viracept prejelo 400 otrok, starih od 0 do 13 let. Neželeni učinki pri otrocih so podobni tistim pri odraslih. Najpogostejše so poročali o driski. Zaradi neželenih učinkov je bilo le redko potrebno zaključiti zdravljenje z zdravilom Viracept.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA VIRACEPT

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalnem vsebniku.

6. DODATNE INFORMACIJE**Kaj vsebuje zdravilo Viracept**

- Zdravilna učinkovina zdravila Viracept je nelfinavir. Ena tableta vsebuje 250 mg nelfinavirja.
- Pomožne snovi so kalcijev silikat, krospovidon, magnezijev stearat, indigotin (E132) v obliki praška, hipromeloza in gliceriltriacetat.

Izgled zdravila VIRACEPT in vsebina pakiranja

Viracept filmsko obložene tablete so na voljo v plastičnih stekleničkah s plastično za otroke varno zaporko. Ena steklenička vsebuje 270 ali 300 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

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 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 80

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 25 72 00

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet