

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VIRACEPT 50 mg/g proszek doustny.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Butelka zawiera 144 gramy proszku doustnego. Każdy gram proszku doustnego zawiera mezylan nelfinawiru w ilości odpowiadającej 50 mg nelfinawiru.

Substancje pomocnicze:

- Zawiera palmitynian sacharozy: 10,0 mg na gram proszku doustnego. W pełni zhydrolizowane 10,0 mg palmitynianu sacharozy, który jest estrem, teoretycznie odpowiada maksymalnie 5,9 mg sacharozy.
- Zawiera aspartam (E951): 20,0 mg aspartamu na gram proszku doustnego.
- Zawiera potas: 50,0 mg dwuzasadowego fosforanu potasu odpowiada 22,5 mg potasu na gram proszku do podawania doustnego.

Patrz punkt 4.4

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek doustny.

Biały lub prawie biały, bezpostaciowy proszek.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat VIRACEPT jest wskazany w przeciwretrowirusowej terapii skojarzonej u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 3 lat i starszych, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1).

W przypadku pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy, wybór nelfinawiru powinien być oparty na indywidualnych testach wrażliwości wirusa oraz danych dotyczących dotychczasowego leczenia.

Patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem VIRACEPT powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia zakażeń HIV.

Preparat VIRACEPT podawany jest doustnie i należy zawsze przyjmować go z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w wieku powyżej 13 lat: U dorosłych i starszych dzieci zaleca się stosowanie preparatu VIRACEPT 250 mg w tabletkach (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu VIRACEPT 250 mg tabletki). Zalecana dawka preparatu VIRACEPT 50 mg/g proszek doustny wynosi **1250 mg dwa razy na dobę lub 750 mg trzy razy na dobę** i odnosi się do osób, które nie są w stanie przyjmować tabletek. Wszyscy pacjenci w wieku powyżej 13 lat powinni wówczas przyjmować **albo** 5 niebieskich miarek (zawierających po 5 g proszku) dwa razy na dobę, **albo** 3 niebieskie miarki (zawierające po 5 g proszku) trzy razy na dobę. Skuteczność dawkowania dwa razy

na dobę była oceniana w porównaniu do dawkowania trzy razy na dobę, głównie u pacjentów, którzy nie przyjmowali inhibitorów proteazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w wieku od 3 do 13 lat: U dzieci zalecaną dawką początkową jest **50-55 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę lub 25-35 mg/kg masy ciała trzy razy na dobę**. Dzieciom, które są w stanie przyjmować tabletki, można podawać preparat VIRACEPT tabletki zamiast proszku doustnego (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu VIRACEPT tabletki).

Zalecane dawkowanie preparatu VIRACEPT proszek doustny **dwa razy na dobę u dzieci w wieku 3 do 13 lat** opiera się na schemacie podawania preparatu z wykorzystaniem miarek białych zawierających 1 gram i niebieskich zawierających 5 gramów proszku; schemat taki przedstawiono w poniższej tabeli. Lekarz przepisujący preparat powinien poinformować pacjenta o sposobie posługiwania się miarką w taki sposób, aby zawierała właściwą ilość proszku (bez nadmiaru).

Dawkowanie dwa razy na dobę u dzieci w wieku od 3 do 13 lat				
<u>Masa ciała</u> <u>pacjenta w kg</u>	<u>Niebieska miarka</u>		<u>Biała miarka</u> 1 gram	<u>Ilość proszku</u> <u>w gramach</u> <u>w jednej dawce</u>
	5 gram			
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
ponad 22 kg	5		-	25 g

Zalecane dawkowanie preparatu VIRACEPT proszek doustny **trzy razy na dobę u dzieci w wieku 3 do 13 lat** opiera się na schemacie podawania preparatu z wykorzystaniem miarek białych zawierających 1 gram i niebieskich zawierających 5 gramów proszku; schemat taki przedstawiono w poniższej tabeli. Lekarz przepisujący preparat powinien poinformować pacjenta o sposobie posługiwania się miarką w taki sposób, aby zawierała właściwą ilość proszku (bez nadmiaru).

Dawkowanie trzy razy na dobę u dzieci w wieku od 3 do 13 lat				
<u>Masa ciała</u> <u>pacjenta w kg</u>	<u>Niebieska miarka</u>		<u>Biała miarka</u> 1 gram	<u>Ilość proszku</u> <u>w gramach</u> <u>w jednej dawce</u>
	5 gram			
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
ponad 22 kg	3			15 g

Proszek doustny można mieszać z niewielką ilością wody, mleka, mleka dla niemowląt, sojowego mleka dla niemowląt, mleka sojowego, odżywek lub puddingu. Po zmieszaniu musi zostać zjedzona cała porcja, aby przyjęta została pełna dawka leku. Jeśli mieszanka nie jest zjadana natychmiast, musi być przechowywana w lodówce, ale czas przechowywania nie może przekraczać 6 godzin. Nie zaleca

się przyjmowania kwaśnych pokarmów lub soków (np. soku pomarańczowego lub soku czy kompotu jabłkowego) z produktem VIRACEPT, ponieważ połączenie to może powodować gorzki smak. Proszku doustnego VIRACEPT nie należy mieszać z wodą w jego oryginalnej butelce.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby: z powodu braku danych dotyczących stosowania preparatu u pacjentów z dodatnim mianem HIV i z zaburzeniem czynności nerek, nie można podać dokładnych wskazówek dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.4). Nelfinawir jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę. Z powodu braku wystarczających danych dotyczących stosowania preparatu u pacjentów z niewydolnością wątroby, nie można podać dokładnych wskazówek dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania preparatu VIRACEPT pacjentom z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z lekami o wąskim przedziale terapeutycznym oraz takimi, które są substratami dla CYP3A4 [np. terfenadyna, astemizol, cyzapryd, amiodaron, chinidyna, pimozyd, triazolam, midazolam stosowany doustnie (środki ostrożności dotyczące stosowania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5), pochodne sporyszu, alfuzosyna i syldenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (informacje dotyczące stosowania syldenafilu i innych inhibitorów PDE-5 u pacjentów z zaburzeniami wzroku, patrz punkt 4.5)].

Silne induktory CYP3A (np. ryfampicyna, fenobarbital i karbamazepina) zmniejszają stężenie nelfinawiru w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną jest przeciwwskazane z powodu zmniejszenia narażenia na nelfinawir.

Nie należy stosować silnych induktorów CYP3A4 w skojarzeniu z preparatem VIRACEPT. U pacjentów przyjmujących preparat VIRACEPT należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii (patrz punkt 4.5).

Pacjentom leczonym nelfinawirem nie wolno równocześnie przyjmować produktów ziołowych zawierających w swoim składzie ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ponieważ może to powodować zmniejszenie stężenia nelfinawiru w osoczu i zmniejszenie działania terapeutycznego (patrz punkt 4.5).

Preparatu VIRACEPT nie należy równocześnie stosować z omeprazolem z powodu zmniejszenia ekspozycji na nelfinawir i jego aktywny metabolit M8 (trójbutylohydroksynelfinawir). Może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej i możliwości wystąpienia oporności na VIRACEPT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, że preparat VIRACEPT nie wyleczy zakażenia HIV, że nadal mogą występować infekcje lub inne stany chorobowe związane z zakażeniem HIV oraz, że nie wykazano, aby stosowanie preparatu VIRACEPT zmniejszało ryzyko przekazania wirusa HIV poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV, z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczęcia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, *combination antiretroviral therapy*) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Choroby wątroby: Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nelfinawiru u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, stosujących skojarzoną terapię przeciwretrowirusową, istnieje szczególne ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych, dotyczących wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania terapii przeciwwirusowej z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania tych preparatów.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątrobowej podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej i z tego powodu pacjenci ci, powinni być kontrolowani zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. W przypadku oznak świadczących o nasileniu zaburzeń czynności wątroby u tych pacjentów trzeba rozważyć czasowe odstawienie lub zaprzestanie leczenia. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania nelfinawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o umiarkowanym nasileniu. Wobec braku takich badań, należy zachować ostrożność, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia nelfinawiru i (lub) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Nie należy jednocześnie podawać kolchicyny i produktu VIRACEPT pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby.

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożyciem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy CART). Zaleca się pacjentom, by zwrócili się o poradę lekarską, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zaburzenie czynności nerek: Ze względu na fakt, że nelfinawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł być w znacznym stopniu usuwany przez hemodializę lub dializę otrzewnową. Z tego względu nie jest wymagane zachowanie specjalnych środków ostrożności ani dostosowanie dawki u tych pacjentów.

Nie należy jednocześnie podawać kolchicyny i produktu VIRACEPT pacjentom z zaburzoną czynnością nerek.

Cukrzyca i hiperglikemia: Wśród pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy obserwowano przypadki wystąpienia cukrzycy i hiperglikemii lub zaostrzenie objawów już istniejącej cukrzycy. W niektórych przypadkach hiperglikemia miała ciężki przebieg i towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu pacjentów występowały wnikające stany kliniczne, których leczenie wymagało podawania środków mogących powodować rozwój cukrzycy lub hiperglikemii.

Pacjenci z hemofilią: Donoszono o nasileniu krwawień, w tym o występowaniu samoistnych wylewów podskórnych i dostawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. U niektórych pacjentów konieczne było podawanie czynnika VIII. W ponad połowie opisywanych przypadków, leczenie inhibitorami proteazy kontynuowano lub ponownie wprowadzono, jeżeli leczenie zostało przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, chociaż nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjenci chorzy na hemofilię powinni być uprzedzeni o możliwości nasilenia krwawień.

Lipodystrofia: U niektórych pacjentów z zakażeniem HIV, stosowanie skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej wiązało się z redystrybucją tkanki tłuszczowej (nabyta lipodystrofia). Nie są obecnie znane odległe następstwa tego stanu, a wiedza na temat mechanizmu tego zjawiska jest niepełna. Przypuszcza się, że istnieje związek pomiędzy tłuszczakowatością trzewną i stosowaniem inhibitorów proteazy oraz zanikiem tkanki tłuszczowej i stosowaniem nukleozydowych analogów inhibitorów odwrotnej transkryptazy (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors* – NRTIs). Większe ryzyko lipodystrofii było związane z indywidualnymi czynnikami takimi, jak starszy wiek oraz z uwarunkowaniami zależnymi od prowadzonej farmakoterapii, jak np. dłuższy czas trwania

terapii przeciwwirusowej oraz związanymi z tym zaburzeniami metabolicznymi. W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na objawy redystrybucji tkanki tłuszczowej. Należy także ocenić stężenia lipidów i glukozy w surowicy na czczo. Leczenie zaburzeń lipidowych powinno być prowadzone zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami (patrz punkt 4.8).

Inhibitory PDE5: należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania syldenafile, tadalafilu lub wardenafilu w leczeniu zaburzeń wzroku u pacjentów przyjmujących VIRACEPT. Jednoczesne stosowanie produktu VIRACEPT z tymi lekami może powodować zwiększenie ich stężenia i skutkować wystąpieniem działań niepożądanych, w tym niedociśnienia, omdleń, zaburzeń widzenia oraz przedłużonego wzroku (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie syldenafile przepisanego w celu leczenia płucnego nadciśnienia tętniczego i produktu VIRACEPT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze: VIRACEPT proszek doustny zawiera aspartam (E951), jako środek słodzący. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów chorych na fenylketonurię.

VIRACEPT proszek doustny zawiera potas.

VIRACEPT proszek doustny zawiera również sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

W celu uzyskania dodatkowych informacji o substancjach pomocniczych, patrz punkt 2 i 6.1.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i produktu VIRACEPT. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych wywoływanych przez salmeterol, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nelfinawir jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymów CYP3A i CYP2C19 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Nelfinawir jest także inhibitorem CYP3A4. Na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro*, wydaje się mało prawdopodobne, aby nelfinawir hamował inne izoformy cytochromu P450, w przypadku stężeń mieszczących się w przedziale terapeutycznym.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi: Należy zachować ostrożność zawsze, gdy preparat VIRACEPT jest podawany równocześnie z substancjami będącymi induktorami lub inhibitorami i (lub) substratami CYP3A4; takie skojarzenia mogą wymagać dostosowania dawkowania (patrz także punkty 4.3 i 4.8).

Substraty dla CYP3A4: Równoczesne podawanie z następującymi substancjami będącymi substratami dla CYP3A4 oraz o wąskim przedziale terapeutycznym jest przeciwwskazane: terfenadyna, astemizol, cyzapryd, amiodaron, chinidyna, pochodne sporyszu, pimozyd, midazolam stosowany doustnie, triazolam, alfuzosyna i syldenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy i syldenafile może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia syldenafile i w związku z tym, nasilenia zdarzeń niepożądanych, związanych z jego stosowaniem, w tym: niedociśnienia tętniczego, zaburzeń widzenia i priapizmu.

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii lub zmniejszenie dawki w przypadku innych substratów CYP3A4 (Tabela 1).

Jednoczesne stosowanie propionianu flutyzonu i nelfinawiru może zwiększać stężenie propionianu flutyzonu w osoczu. Należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są metabolizowane przez CYP3A4, takie jak beklometazon.

Jednoczesne stosowanie trazodonu i nelfinawiru może zwiększać stężenie trazodonu w osoczu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu.

Jednoczesne stosowanie lowastatyny lub symwastatyny i nelfinawiru może zwiększać stężenie lowastatyny lub symwastatyny. Należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są substratami CYP3A4, takie jak prawastatyna lub fluwastatyna.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i produktu VIRACEPT. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych wywoływanych przez salmeterol, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej.

Jednoczesne podawanie produktu VIRACEPT i warfaryny może wpływać na stężenie warfaryny. Podczas leczenia produktem VIRACEPT, a zwłaszcza tuż po jego rozpoczęciu, należy uważnie monitorować wartość INR (*ang. International normalized ratio* – międzynarodowy współczynnik znormalizowany).

Induktory enzymów biorących udział w metabolizmie: Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenobarbital i karbamazepina) jest przeciwwskazane, gdyż mogą one zmniejszać stężenie nelfinawiru w osoczu (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania innych substancji indukujących CYP3A.

Można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego nelfinawiru nie należy stosować jednocześnie z doustnie podawanym midazolamem. Jeżeli nelfinawir stosowany jest jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM), aby zapewnić dokładne monitorowanie stanu klinicznego. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania midazolamu, jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu (Tabela 1).

Inhibitory enzymów biorących udział w metabolizmie: Podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru z inhibitorami CYP2C19 (np. flukonazol, fluoksetyna, paroksetyna, lanzoprazol, imipramina, amitryptylina i diazepam) należy oczekiwać zmniejszenia przekształcania nelfinawiru do jego głównego aktywnego metabolitu M8 (tert-butylohydroksynelfinawir) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia nelfinawiru w osoczu (patrz punkt 5.2). Ograniczone dane, pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów otrzymujących jeden lub więcej tego typu leków jednocześnie z nelfinawirem wskazują, że nie należy oczekiwać klinicznie znaczącego wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność nelfinawiru, jednakże nie można go całkowicie wykluczyć.

Interakcje nelfinawiru z wybranymi lekami dotyczące wpływu nelfinawiru na farmakokinetykę jednocześnie podawanego leku oraz informacje dotyczące wpływu innych leków na farmakokinetykę nelfinawiru są wymienione w Tabeli 1.

Tabela 1: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji między nelfinawirem i analogami nukleozydów. Obecnie brak dowodów wskazujących na zmniejszenie skuteczności zydowudyny w OUN, które można by wiązać z umiarkowanym zmniejszeniem stężenia zydowudyny w osoczu podczas jednoczesnego podawania nelfinawiru. Ze względu na zalecenie przyjmowania didanozyny na czczo, preparat VIRACEPT należy podawać (z pokarmem) godzinę po lub na więcej niż dwie godziny przed podaniem didanozyny.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Inhibitory proteazy</i>		
<p>Rytonawir pojedyncza dawka 500 mg (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę, przez 6 dni)</p> <p>Rytonawir 500 mg dwa razy na dobę, 3 dawki (nelfinawir pojedyncza dawka 750 mg)</p> <p>Rytonawir 100 mg lub 200 mg dwa razy na dobę (nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, podawane rano)</p> <p>Rytonawir 100 mg lub 200 mg dwa razy na dobę (nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, podawane wieczorem)</p>	<p>Rytonawir AUC ↔ Rytonawir C_{max} ↔ Nie mierzono stężenia nelfinawiru. Nie mierzono stężenia rytonawiru. Nelfinawir AUC ↑ 152%</p> <p>Nie mierzono stężenia rytonawiru. Nelfinawir AUC ↑ 20% AUC metabolitu M8 ↑ 74%</p> <p>Nie mierzono stężenia rytonawiru. Nelfinawir AUC ↑ 39% AUC metabolitu M8 ↑ 86%</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów.</p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów.</p> <p>Stopień zwiększenia AUC nelfinawiru i jego metabolitu M8 nie różnił się istotnie po podaniu małej dawki rytonawiru (zarówno 100, jak i 200 mg). Nie ustalono znaczenia klinicznego tych doniesień.</p>
<p>Indynawir pojedyncza dawka 800 mg (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę x 7 dni)</p> <p>Indynawir 800 mg co 8 godzin x 7 dni (nelfinawir pojedyncza dawka 750 mg)</p>	<p>Indynawir AUC ↑ 51% Indynawir C_{max} ↔ Nie mierzono stężenia nelfinawiru. Nie mierzono stężenia indynawiru. Nelfinawir AUC ↑ 83%</p>	<p>Bezpieczeństwo równoczesnego stosowania indynawiru i nelfinawiru nie zostało ustalone.</p>
<p>Sakwinawir 1200 mg pojedyncza dawka (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę x 4 dni)</p> <p>Sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę (nelfinawir pojedyncza dawka 750 mg)</p>	<p>Sakwinawir AUC ↑ 392% Nie mierzono stężenia nelfinawiru.</p> <p>Nie mierzono stężenia sakwinawiru. Nelfinawir AUC ↑ 30%</p>	
<p>Amprenawir 800 mg trzy razy na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>Amprenawir AUC ↔ Amprenawir C_{min} ↑ 189% Nelfinawir AUC ↔</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów.</p>
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
<p>Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>Efawirenz AUC ↔ Nelfinawir AUC ↓ 20%</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów.</p>
<p>Delawirdyna 400 mg trzy razy na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>Delawirdyna AUC ↓ 31% Nelfinawir AUC ↑ 107%</p>	<p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania takiego skojarzenia preparatów i nie zaleca się jego stosowania.</p>
<p>Newirapina</p>		<p>W przypadku podawania nelfinawiru z newirapiną nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.</p>
<i>Leki stosowane w zakażeniach</i>		
<p>Ryfabutyna 300 mg jeden raz na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>Ryfabutyna AUC ↑ 207% Nelfinawir AUC ↓ 32%</p>	<p>Zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg raz na dobę jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania nelfinawiru w dawce 750 mg trzy razy na dobę lub 1250 mg dwa razy na dobę.</p>

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Ryfabutyna 150 mg jeden raz na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑ 83% Nelfinawir AUC ↓ 23%	Zmniejszenie dawki ryfabutyiny do 150 mg raz na dobę jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania nelfinawiru w dawce 750 mg trzy razy na dobę lub 1250 mg dwa razy na dobę.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę x 7 dni (Nelfinawir 750 mg co 8 godzin x 5-6 dni)	Nie mierzono stężenia ryfampicyny. Nelfinawir AUC ↓ 82%	Jednoczesne stosowanie nelfinawiru z ryfampicyną jest przeciwwskazane.
Ketokonazol	Nie mierzono stężenia ketokonazolu. Nelfinawir AUC ↑ 35%	Równoczesne podawanie nelfinawiru i silnego inhibitora CYP3A, ketokonazolu, powodowało zwiększenie AUC nelfinawiru w osoczu o 35%. Zmiana ta nie jest uważana za istotną klinicznie i nie jest konieczne dostosowanie dawkowania podczas jednoczesnego podawania ketokonazolu i nelfinawiru.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
17 α-etynyloestradiol 35 µg raz na dobę x 15 dni (Nelfinawir 750 mg co 8 godzin x 7 dni)	Etynyloestradiol AUC ↓ 47% Nie mierzono stężenia nelfinawiru.	Nie należy podawać jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol z nelfinawirem. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.
Noretyndron 0,4 mg raz na dobę x 15 dni (Nelfinawir 750 mg co 8 godzin x 7 dni)	Noretyndron AUC ↓ 18% Nie mierzono stężenia nelfinawiru.	Nie należy podawać jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretyndron z nelfinawirem. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
		Ze względu na fakt, że zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować wystąpienie miopatii, w tym rabdmiolizy, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych preparatów.
Symwastatyna 20 mg raz na dobę (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę)	Symwastatyna AUC ↑ 505% Nelfinawir AUC ↔ Stężenia nie mierzono.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania symwastatyny i nelfinawiru.
Lowastatyna	Brak dostępnych danych; spodziewane jest podobne działanie jak symwastatyny	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lowastatyny i nelfinawiru.
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę)	Atorwastatyna AUC ↑ 74% Nie mierzono stężeń AUC nelfinawiru.	Metabolizm atorwastatyny jest w mniejszym zależny od CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania z nelfinawirem, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny.
Prawastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna		Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie jest zależny od CYP3A4, w związku z tym nie oczekuje się występowania interakcji z nelfinawirem. W przypadku wskazań do jednoczesnego podania inhibitorów reduktazy HMG-CoA z nelfinawirem, zaleca się zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny. Z nelfinawirem można także podawać rozuwastatynę, ale wtedy stan pacjentów należy monitorować.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Leki przeciwpadaczkowe</i>		
Fenytoina 300 mg raz na dobę x 7 dni (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę x 14 dni)	Fenytoina AUC ↓29% Wolna fenytoina ↓28%	Nie jest zalecane dostosowanie dawkowania nelfinawiru. Nelfinawir może zmniejszać AUC fenytoiny; dlatego należy monitorować stężenie fenytoiny w surowicy, gdy lek ten jest podawany jednocześnie z nelfinawirem.
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 20 mg dwa razy na dobę x 4 dni podawany na 30 minut przed podaniem nelfinawiru (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę x 4 dni)	Nie mierzono stężenia omeprazolu. Nelfinawir AUC ↓36% Nelfinawir C _{max} ↓37% Nelfinawir C _{min} ↓39% AUC metabolitu M8 ↓92% C _{max} metabolitu M8 ↓89% C _{min} metabolitu M8 ↓75%	Omeprazolu nie należy stosować jednocześnie z nelfinawirem. Wchłanianie nelfinawiru może być zmniejszone, gdy pH soku żołądkowego jest zwiększone, niezależnie od przyczyny. Równoczesne podawanie nelfinawiru z omeprazolem może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej, dlatego jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania nelfinawiru z innymi inhibitorami pompy protonowej.
<i>Leki uspokajające, leki przeciwlękowe</i>		
Midazolam	Nie przeprowadzono badania interakcji dotyczącego jednoczesnego stosowania nelfinawiru z benzodiazepinami.	Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany z udziałem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie midazolamu z nelfinawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego nelfinawiru nie należy stosować jednocześnie z doustnie podawanym midazolamem. Jeżeli nelfinawir stosowany jest jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego i odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
<i>Antagoniści receptora H₁, agoniści 5-HT</i>		
Terfenadyna, astemizol, cyzapryd	Nelfinawir zwiększa stężenie terfenadyny w osoczu. Podobne interakcje są prawdopodobne podczas podawania astemizolu i cyzaprydu.	Nie wolno podawać nelfinawiru jednocześnie z terfenadyną, astemizolem i cyzaprydem ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Antagoniści receptora endoteliny</i>		
Bozentan	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie bozentanu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu.	Podczas stosowania leku jednocześnie z nelfinawirem należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Metadon 80 mg + 21 mg raz na dobę > 1 miesiąc (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę x 8 dni)	Metadon AUC ↓47%	U żadnego z uczestników tego badania nie wystąpiły objawy odstawienne; jednak ze względu na zmiany w farmakokinetyce, należy oczekiwać, że objawy te mogą wystąpić u części pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone. U pacjentów tych może być konieczne zwiększenie dawki metadonu. Podczas jednoczesnego podawania nelfinawiru z metadonem, AUC metadonu może ulec zmniejszeniu, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki metadonu.
<i>Wziewne/donosowe steroidy</i>		
Flutykazon	↑ Flutykazon	Jednoczesne stosowanie propionianu flutykazonu i preparatu VIRACEPT może zwiększać stężenie propionianu flutykazonu w osoczu. Należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych dla propionianu flutykazonu, które nie są metabolizowane przez CYP3A4, takie jak beklometazon, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania.
<i>Leki przeciwdepresyjne</i>		
Trazodon	↑ Trazodon	Jednoczesne stosowanie trazodonu i preparatu VIRACEPT może zwiększać stężenie trazodonu w osoczu. Skojarzenie takie należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu.
<i>Inhibitory PDE-5 do leczenia nadciśnienia tętniczego płucnego</i>		
Tadalafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie tadalafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia tadalafilu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie tadalafilu do leczenia nadciśnienia tętniczego płucnego i produktu Viracept nie jest zalecane.
Sildenafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie sildenafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu.	Jednoczesne podawanie sildenafilu i produktu VIRACEPT jest przeciwwskazane (patrz punkt Przeciwwskazania).

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Inhibitory PDE-5 do leczenia zaburzeń wzroku</i>		
Tadalafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie tadalafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia tadalafilu w osoczu.	Podczas stosowania leku należy prowadzić ścisłą obserwację, czy nie występują działania niepożądane związane ze zwiększoną ekspozycją na tadalafil.
Sildenafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie sildenafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu.	Należy stosować sildenafil w dawce początkowej nieprzekraczającej 25 mg w okresie 48 godzin. Podczas stosowania leku należy prowadzić ścisłą obserwację, czy nie występują działania niepożądane związane ze zwiększoną ekspozycją na sildenafil.
Wardenafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie wardenafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia wardenafilu w osoczu.	Podczas stosowania leku należy prowadzić ścisłą obserwację, czy nie występują działania niepożądane związane ze zwiększoną ekspozycją na wardenafil.
<i>Preparat przeciw dnie moczanowej</i>		
Kolchicyna	Nie zbadano. Jednoczesne podawanie kolchicyny i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia kolchicyny w osoczu.	Jeśli konieczne jest podawanie nelfinawiru, należy zmniejszyć dawkę kolchicyny lub przerwać leczenie kolchicyną u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby. Nie należy stosować kolchicyny z nelfinawirem u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>).	Stężenie nelfinawiru w osoczu może ulegać zmniejszeniu podczas równoczesnego stosowania preparatów ziołowych, zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>). Jest to spowodowane pobudzeniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów biorących udział w metabolizmie leków i (lub) białek transportujących.	Podczas stosowania nelfinawiru nie wolno jednocześnie podawać preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego. Jeśli pacjent przyjmuje preparat zawierający ziele dziurawca zwyczajnego, należy odstawić preparat, oznaczyć miano wirusa oraz, jeśli to możliwe, oznaczyć stężenie nelfinawiru. Odstawienie preparatów zawierających ziele dziurawca, może spowodować zwiększenie stężenia nelfinawiru może zwiększyć się po odstawieniu preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego; w takiej sytuacji konieczne może być dostosowanie dawki nelfinawiru. To pobudzające działanie preparatów zawierających ziele dziurawca, może utrzymywać się przez co najmniej dwa tygodnie po ich odstawieniu.

↑ oznacza zwiększenie, ↓ oznacza zmniejszenie, ↔ oznacza minimalną zmianę (< 10 %).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję zwierząt, u szczurów otrzymujących dawki, po których ekspozycja ogólnoustrojowa porównywalna była do tej po dawce klinicznej, nie obserwowano związanych z leczeniem działań niepożądanych. Doświadczenie kliniczne, dotyczące podawania preparatu kobietom w ciąży jest ograniczone. VIRACEPT można podawać kobietom w ciąży, wyłącznie, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Aby uniknąć przekazania HIV niemowlęciu, kobietom zakażonym HIV nie wolno w żadnych okolicznościach karmić piersią. Z badań przeprowadzonych u samic szczurów w okresie laktacji wynika, że nelfinawir przenika do mleka. Nie są dostępne dane dotyczące przenikania nelfinawiru do mleka kobiecego. Matki muszą zostać poinformowane o konieczności przerwania karmienia piersią podczas stosowania preparatu VIRACEPT.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

VIRACEPT nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu VIRACEPT 250 mg tabletki, oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 1300 pacjentów. Większość pacjentów, uczestniczących w tych badaniach otrzymywała dawkę 750 mg trzy razy na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami nukleozydów lub 1250 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z analogami nukleozydów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogły wiązać się w co najmniej możliwym stopniu z przyjmowaniem nelfinawiru (tj. działaniami niepożądanymi) były: biegunka, nudności i wysypka. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, w których stosowano nelfinawir

W Tabeli 2 podsumowano działania niepożądane, które występowały podczas badań klinicznych. Wykaz obejmuje również istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które były obserwowane podczas stosowania nelfinawiru (w okresie 48 tygodni).

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych oraz istotnych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych z badań fazy II i III. (Bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$))

<i>Układ organizmu</i> Częstość występowania działań	Działania niepożądane	
	Stopnie 3&4	Wszystkie stopnie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często		Biegunka
Często		Nudności, wzdęcia,
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Często		Wysypka
<i>Badania diagnostyczne</i>		
Często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, neutropenia, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyniny (CPK) we krwi, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych

Dzieci i noworodki:

Ogółem około 400 pacjentów otrzymywało nelfinawir w badaniach dotyczących leczenia dzieci (Badania 524, 556, PACTG 377/725 i PENTA-7) przez okres do 96 tygodni. Profil reakcji niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci był podobny do obserwowanego u osób dorosłych. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym u dzieci była biegunka. Najczęściej obserwowaną nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych była

neutropenia/leukopenia. W trakcie tych badań ogółem mniej niż 13% pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Obserwacje dokonane po wprowadzeniu preparatu do obrotu

Poniżej zestawiono ciężkie i nieciężkie działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu preparatu do obrotu (gdy nelfinawir był stosowany jako jedyny inhibitor proteazy lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi), niewymienione dotychczas w punkcie 4.8, co do których nie można było wykluczyć związku przyczynowego z nelfinawirem. Ponieważ dane te pochodzą z raportów spontanicznych, częstość występowania tych reakcji niepożądanych nie jest ustalona.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reakcje nadwrażliwości, w tym skurcz oskrzeli, gorączka, świąd skóry, obrzęk twarzy i wysypka plamisto-grudkowe lub pęcherzowe zapalenie skóry.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często - rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): u pacjentów zakażonych HIV stosowanie skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej wiązało się z redystrybucją tkanki tłuszczowej (lipodystrofia nabyta), w tym: z zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej oraz w obrębie twarzy, zwiększonym odkładaniem tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej oraz wokół narządów wewnętrznych, przerostem gruczołów piersiowych oraz gromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietu i szyi (przerost tkanki tłuszczowej, kark bawoli).

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): wystąpienie cukrzycy lub zaostrzenie przebiegu istniejącej cukrzycy.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): wymioty, zapalenie trzustki/zwiększenie aktywności amylazy we krwi.

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): wzdęcie brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i żółtaczką, kiedy nelfinawir jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): podczas stosowania inhibitorów proteazy, szczególnie w skojarzeniu z analogami nukleozydów, zgłaszano zwiększenie aktywności CPK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i rhabdomiolizę.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nasilenie samoistnych krwotoków u pacjentów chorych na hemofilię.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko ($\leq 0,01\%$), w tym pojedyncze przypadki: rumień wielopostaciowy.

Populacja dzieci:

W okresie obserwacji po wprowadzeniu preparatu do obrotu zgłaszano dodatkowe zdarzenia niepożądane, które zostały wymienione poniżej. Ponieważ dane te pochodzą ze spontanicznego systemu raportowania, częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest nieznaną: hipertrójglicydemia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi i zapalenie płuc.

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznaną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej było związane z występowaniem następujących zaburzeń metabolicznych: zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, insulinooporność, hiperglikemia i zwiększenie stężenia mleczanów. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwvirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe patogeny oportunistyczne. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania preparatu VIRACEPT u ludzi są ograniczone. Brak swoistego antidotum, które można by zastosować w przypadku przedawkowania nelfinawiru. Jeżeli jest to wskazane, niewchłonięty z przewodu pokarmowego nelfinawir można usunąć wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może także być pomocne w usunięciu niewchłoniętego nelfinawiru. Ze względu na fakt, że nelfinawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, możliwość usunięcia go z osocza przez hemodializę jest mało prawdopodobna.

Przedawkowanie nelfinawiru może teoretycznie prowadzić do wydłużenia się odstępu QT w EKG (patrz punkt 5.3). Celowe jest kontrolowanie pacjentów po przedawkowaniu preparatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparat działający bezpośrednio przeciwvirusowo, kod ATC: J05AE04.

Mechanizm działania: proteaza HIV jest enzymem powodującym proteolityczny rozkład prekursorów poliprotein wirusowych na poszczególne białka potrzebne do budowy zdolnych do zakażenia cząstek wirusa HIV. Rozkład poliprotein wirusowych odgrywa zasadniczą rolę w procesie dojrzewania zakaźnych cząstek wirusa. Nelfinawir w sposób odwracalny wiąże się z aktywnym miejscem proteazy HIV i zapobiega rozkładowi poliprotein, czego wynikiem jest powstawanie niedojrzałych, niezdolnych do zakażenia cząstek wirusa.

Aktywność przeciwvirusowa in vitro: aktywność przeciwvirusową nelfinawiru *in vitro* wykazano zarówno w ostrych, jak i przewlekłych zakażeniach HIV w limfoblastoidalnych liniach komórkowych, limfocytach krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach. Nelfinawir okazał się aktywny w stosunku do szerokiego zakresu szczepów laboratoryjnych oraz izolowanych klinicznie szczepów HIV-1 oraz szczepu HIV-2 ROD. Wartość EC₉₅ (95% stężenie skuteczne) nelfinawiru wynosi od 7 do 111 nmoli (średnio 58 nmoli). Nelfinawir w skojarzeniu z inhibitorami odwrotnej transkryptazy - zydowudyną (ZDV), lamiwudyną (3TC), dydanozyną (ddI), zalcytabiną (ddC) i stawudyną (d4T), wykazywał wobec wirusa HIV działanie addycyjne do synergistycznego, bez nasilenia cytotoksyczności.

Oporność: Oporność wirusa na nelfinawir może powstawać poprzez mutacje w genie proteazy w pozycji aminokwasów 30, 88 i 90.

In vitro: Wyizolowane w warunkach *in vitro* szczepy HIV wykazywały zmniejszoną wrażliwość na nelfinawir. W badaniach klinicznych trwających od 2 do 82 tygodni, szczepy HIV wyizolowane od pacjentów leczonych nelfinawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami odwrotnej transkryptazy, kontrolowano pod kątem zmian fenotypowych (n = 19) i genotypowych (n = 195, z których 157 nadawało się do oceny). U > 10% pacjentów, od których uzyskano szczepy nadające się do oceny, wykryto jedną lub więcej mutacji proteazy wirusowej w pozycji aminokwasów: 30, 35, 36, 46, 71, 77 i 88. W grupie 19 pacjentów, u których dokonano analizy zarówno fenotypowej, jak i

genotypowej wyizolowanych szczepów, u 9 pacjentów wyizolowane szczepy wykazywały zmniejszoną (od 5 do 93 razy) wrażliwość *in vitro* na nelfinawir. U wszystkich 9 pacjentów, w wyizolowanych szczepach stwierdzono jedną lub więcej mutacji genu proteazy wirusowej. Aminokwas w pozycji 30 był najczęstszym miejscem powstawania mutacji.

Oporność krzyżowa *in vitro*: szczepy HIV wyizolowane u 5 pacjentów podczas terapii nelfinawirem wykazywały od 5- do 93-krotne zmniejszenie wrażliwości *in vitro* na nelfinawir, w porównaniu do odpowiednio dobranych szczepów kontrolnych, ale nie stwierdzono jednoczesnego zmniejszenia wrażliwości tych szczepów *in vitro* na indynawir, rytonawir, sakwinawir lub amprenawir. W przeciwieństwie do tych obserwacji, po leczeniu rytonawirem 6 z 7 wyizolowanych szczepów, wykazujących zmniejszoną (od 8- do 113-krotnie), w porównaniu z wyjściową, wrażliwość *in vitro* na rytonawir, wykazywało także zmniejszoną (od 5- do 40-krotnie) wrażliwość *in vitro* na nelfinawir. Szczep HIV wyizolowany od chorego leczonego sakwinawirem wykazywał zmniejszoną (7-krotnie) wrażliwość na sakwinawir, natomiast nie stwierdzono jednoczesnego zmniejszenia wrażliwości na nelfinawir. Występowanie oporności krzyżowej pomiędzy nelfinawirem i inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mało prawdopodobne ze względu na różne enzymy docelowe. Wyizolowane w warunkach klinicznych szczepy (n = 5) wykazujące zmniejszoną wrażliwość na zydowudynę, lamiwudynę lub newirapinę, były w pełni wrażliwe *in vitro* na nelfinawir.

***In vivo*:** Całkowita częstość występowania mutacji D30N w genie proteazy wirusowej w podlegających ocenie szczepach (n=157), wyizolowanych od pacjentów leczonych nelfinawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z zydowudyną, lamiwudyną lub stawudyną, wynosiła 54,8%. Całkowita częstość występowania innych mutacji związanych z pierwotną opornością na inhibitory proteazy wynosiła 9,6% w przypadku substytucji L90M, nie stwierdzono natomiast występowania substytucji w pozycjach 48, 82 i 84.

Kliniczne dane farmakodynamiczne: udokumentowano, że leczenie nelfinawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwwirusowymi zmniejsza ilość kopii wirusa i zwiększa liczbę limfocytów CD4 u pacjentów HIV-1 seropozytywnych. Obserwowane podczas monoterapii nelfinawirem zmniejszenie ilości wirusowego RNA było słabiej wyrażone i utrzymywało się przez krótszy czas. W kilku badaniach prowadzonych u pacjentów zakażonych HIV-1 oceniano wpływ stosowania nelfinawiru (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwwirusowymi) na biologiczne wskaźniki aktywności choroby, liczbę limfocytów CD4 i wirusowy RNA.

Skuteczność dwóch schematów dawkowania preparatu VIRACEPT w postaci tabletek 250 mg, polegających na podawaniu dwa lub trzy razy na dobę, oceniano u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami proteazy. W randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami proteazy, otrzymującymi jednocześnie stawudynę (30-40 mg dwa razy na dobę) i lamiwudynę (150 mg dwa razy na dobę), porównywano supresję HIV RNA uzyskaną w wyniku stosowania nelfinawiru w dawce 1250 mg dwa razy na dobę w stosunku do nelfinawiru stosowanego w dawce 750 mg trzy razy na dobę.

Odsetek pacjentów z wartością HIV RNA poniżej zakresu wykrywalności próby (czuła i ultraczuła) w 48 tygodniu				
Próba	Analiza	Viracept 2 razy na dobę (%)	Viracept 3 razy na dobę (%)	95 % CI
Czuła	uzyskane dane	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)
Ultraczuła	uzyskane dane	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) = Ostatnio prowadzona obserwacja

ITT = (intention to treat) = pacjenci zakwalifikowani do badania

NC = F = (non-completers = failures): nie ukończenie = niepowodzenie

Zastosowanie schematu dawkowania dwa razy na dobę powodowało uzyskanie istotnie większego maksymalnego stężenia nelfinawiru w osoczu w porównaniu do schematu dawkowania trzy razy na dobę. W przypadku innych parametrów farmakokinetycznych, stwierdzono niewielkie, nieznamienne statystycznie różnice, niewskazujące na przewagę jednego schematu dawkowania nad drugim. Pomimo, że w badaniu 542 nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic skuteczności obu schematów dawkowania u pacjentów nieleczonych wcześniej preparatami przeciwwirusowymi, znaczenie powyższych obserwacji z punktu widzenia terapii pacjentów, u których preparaty te były wcześniej stosowane nie jest znane.

W badaniu przeprowadzonym w grupie 297 pacjentów HIV-1 seropozytywnych, otrzymujących zydowudynę i lamiwudynę oraz nelfinawir (dwie różne dawki) lub zydowudynę i lamiwudynę w monoterapii, średnia wyjściowa liczba limfocytów CD4 wynosiła 288 komórek/mm³, a średnia wyjściowa wartość HIV RNA 5,21 log₁₀ kopii/ml (160 394 kopii/ml). Średnie zmniejszenie stężenia HIV RNA w osoczu, oceniane metodą PCR (< 400 kopii/ml) po 24 tygodniach, wynosiło 2,33 log₁₀ u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone zawierające nelfinawir w dawce 750 mg trzy razy na dobę, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących zydowudynę i lamiwudynę w monoterapii, zmniejszenie to wynosiło 1,34 log₁₀. Odsetek pacjentów, u których stężenie HIV RNA w osoczu zmniejszyło się poniżej zakresu wykrywalności metody (< 400 kopii/ml) po 24 tygodniach terapii wynosił 81% i 8%, odpowiednio w grupie otrzymującej nelfinawir w dawce 750 mg trzy razy na dobę z zydowudyną i lamiwudyną lub zydowudynę i lamiwudynę. Po 24 tygodniach terapii, średnia liczba limfocytów CD4 zwiększyła się o 150 i 95 komórek/mm³, odpowiednio w grupie otrzymującej nelfinawir w dawce 750 mg trzy razy na dobę z zydowudyną i lamiwudyną lub zydowudynę i lamiwudynę. Po 48 tygodniach terapii, u około 75% pacjentów leczonych nelfinawirem w dawce 750 mg trzy razy na dobę z zydowudyną i lamiwudyną, stężenie HIV RNA w surowicy utrzymywało się poniżej zakresu wykrywalności metody (< 400 kopii/ml); w tej grupie pacjentów średnie zwiększenie liczby limfocytów CD4 po 48 tygodniach wynosiło 198 komórek/mm³.

Podczas stosowania obu schematów dawkowania nelfinawiru (dwa lub trzy razy na dobę), nie obserwowano znaczących różnic dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Nie stwierdzono także różnic dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, o różnym stopniu nasilenia, niezależnie od związku z badanym preparatem.

Stężenie w osoczu niektórych inhibitorów proteazy HIV-1, metabolizowanych głównie przez CYP3A4, może wzrastać pod wpływem równoczesnego podawania małych dawek rytonawiru, który jest inhibitorem tego szlaku metabolicznego. Zasady leczenia niektórymi inhibitorami proteazy, podlegającymi opisanej interakcji, wymagają jednoczesnego podawania małych dawek rytonawiru („wzmocnienie”) w celu zwiększenia stężenia tych leków w osoczu i zoptymalizowania ich działania przeciwwirusowego. Stężenie w osoczu nelfinawiru, który jest metabolizowany głównie przez CYP2C19, a jedynie częściowo przez CYP3A4, nie ulega istotnemu zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania rytonawiru, w związku z tym nie jest konieczne jednoczesne stosowanie nelfinawiru z małymi dawkami rytonawiru. Dwa badania kliniczne porównywały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania nelfinawiru („niewzmocnionego”) z inhibitorami proteazy podawanymi wraz z rytonawirem, przy czym każdy z badanych leków stosowano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

Randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne M98-863 u 653 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, jest badaniem porównującym stosowanie lopinawiru z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę, n = 326) i nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę, n = 327), każdy w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i stawudyną (40 mg dwa razy na dobę). Mediana wyjściowego stężenia HIV-1 RNA wynosiła w grupie nelfinawiru oraz w grupie lopinawiru z rytonawirem odpowiednio 4,98 log₁₀ kopii/ml i 5,01 log₁₀ kopii/ml. Mediana wyjściowej liczby limfocytów CD4+ wynosiła 232 kom/mm³ w obu grupach. W 48. tygodniu stężenie HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml utrzymywało się u 63 % pacjentów w grupie nelfinawiru oraz 75 % pacjentów w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem, podczas, gdy u 52 % pacjentów w grupie otrzymującej nelfinawir oraz 67 % pacjentów w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem stwierdzono stężenie HIV-1 RNA poniżej 50 kopii/ml (analiza w grupach zgodnych z intencją leczenia; brak danych był na potrzeby analizy traktowany jak niepowodzenie leczenia).

Średni wzrost liczby limfocytów CD4+ w porównaniu do stanu wyjściowego wynosił w 48. tygodniu w grupie otrzymującej nelfinawir oraz w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem odpowiednio 195 kom/mm³ oraz 207 kom/mm³.

Randomizowane, otwarte badanie kliniczne APV30002 u 649 pacjentów z zaawansowaną chorobą HIV, uprzednio nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi, jest badaniem oceniającym stosowanie fosamprenawiru z rytonawirem (1400 mg/200 mg jeden raz na dobę, n = 322) w porównaniu do nelfinawiru (1250 mg dwa razy na dobę, n = 327), każdy w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i abakawirem (300 mg dwa razy na dobę). W obu grupach mediana wyjściowego stężenia HIV-1 RNA była równa 4,8 log₁₀ kopii/ml. Mediana wyjściowej liczby limfocytów CD4+ wynosiła 177 oraz 166 x10⁶ kom/l odpowiednio w grupie nelfinawiru oraz w grupie fosamprenawiru z rytonawirem. W 48. tygodniu leczenia 68 % pacjentów w grupie nelfinawiru oraz 69 % pacjentów w grupie fosamprenawiru z rytonawirem osiągnęło stężenie HIV-1 RNA w osoczu <400 kopii/ml, natomiast 53 % pacjentów w grupie nelfinawiru oraz 55 % pacjentów w grupie fosamprenawiru z rytonawirem – stężenie <50 kopii/ml (analiza w grupach zgodnych z intencją leczenia; ponowny wzrost wirerii lub przerwanie udziału w badaniu były traktowane jak niepowodzenie leczenia). Mediana wzrostu liczby limfocytów CD4+ w ciągu 48 tygodni wynosiła 207 kom/mm³ w porównaniu do 203 kom/mm³ odpowiednio w grupie nelfinawiru i w grupie fosamprenawiru z rytonawirem. Niepowodzenie wirusologiczne występowało częściej w grupie otrzymującej nelfinawir (17 %) w porównaniu do grupy fosamprenawiru z rytonawirem (7 %). Występowanie oporności na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) było mniej częste w grupie fosamprenawiru z rytonawirem (13 %) w porównaniu do grupy nelfinawiru (57 %) (p<0,001).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne nelfinawiru oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy zdrowymi ochotnikami i pacjentami zakażonymi HIV.

Wchłanianie: Po doustnym podaniu pojedynczych lub wielokrotnych dawek od 500 do 750 mg (dwie lub trzy tabletki 250 mg) razem z posiłkiem, maksymalne stężenia nelfinawiru w surowicy były zazwyczaj osiągnane w ciągu 2 – 4 godzin.

Po wielokrotnym podaniu dawki 750 mg co 8 godzin przez 28 dni (stan równowagi dynamicznej), maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiły średnio 3-4 µg/ml, a stężenia w osoczu przed kolejną dawką (najmniejsza wartość) wynosiły 1-3 µg/ml. Podanie pojedynczych dawek nelfinawiru powodowało zwiększenie jego stężenia w surowicy w stopniu większym, niż proporcjonalny do dawki; efektu tego nie obserwowano po wielokrotnym podaniu preparatu.

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u pacjentów zakażonych HIV porównano dwa schematy wielokrotnego podawania: w pierwszym z nich podawano dawkę 1250 mg, dwa razy na dobę, w drugim zaś dawkę 750 mg trzy razy na dobę, w obu przypadkach preparat stosowano przez 28 dni. U pacjentów otrzymujących preparat VIRACEPT dwa razy na dobę (n = 10) osiągnięto stężenie maksymalne nelfinawiru C_{max} = 4,0±0,8 µg/ml, zaś poranne i wieczorne stężenia minimalne wynosiły odpowiednio: 2,2±1,3 µg/ml i 0,7 ± 0,4 µg/ml. U pacjentów otrzymujących preparat VIRACEPT trzy razy na dobę (n = 11) uzyskano stężenie maksymalne nelfinawiru (C_{max}) 3,0±1,6 µg/ml, natomiast poranne i wieczorne stężenia minimalne wynosiły odpowiednio: 1,4±0,6 µg/ml i 1,0±0,5 µg/ml. Różnica pomiędzy porannym, popołudniowym lub wieczornym stężeniem minimalnym preparatu, dotyczyła grup pacjentów stosujących oba schematy dawkowania (dwa lub trzy razy na dobę) była także obserwowana u zdrowych ochotników, którzy przyjmowali preparat ściśle zachowując ustalone 8- lub 12-godzinne odstępy pomiędzy dawkami.

Profil farmakokinetyczny nelfinawiru jest podobny w przypadku dawkowania dwa i trzy razy na dobę. U pacjentów stosujących preparat w dawce 1250 mg dwa razy na dobę (n = 10), AUC₀₋₂₄ nelfinawiru wynosiło 52,8±15,7 µg·h/ml, a u pacjentów przyjmujących preparat w dawce 750 mg trzy razy na dobę (n = 11), wartość AUC₀₋₂₄ wynosiła 43,6±17,8 µg·h/ml. Dla obu schematów dawkowania, stężenie minimalne preparatu pozostaje na poziomie przynajmniej dwudziestokrotnie większym, niż

średnie wartości IC₉₅. Znaczenie kliniczne wyników badań *in vitro* w odniesieniu do siły działania preparatu oraz działania klinicznego nie zostało ustalone. Podanie pojedynczych dawek nelfinawiru powodowało zwiększenie jego stężenia w surowicy w stopniu większym, niż proporcjonalny do dawki; efektu tego nie obserwowano po wielokrotnym podaniu preparatu.

Całkowita biodostępność preparatu VIRACEPT nie została dotąd określona.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Pokarm zwiększa ekspozycję na nelfinawir i zmniejsza zmienność farmakokinetyczną nelfinawiru w stosunku do stanu na czczo. W jednym badaniu zdrowi ochotnicy otrzymywali pojedynczą dawkę 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletkę 250 mg) na czczo lub po jedzeniu (trzy posiłki o różnej zawartości kalorii i tłuszczu). W drugim badaniu zdrowi ochotnicy otrzymywali pojedynczą dawkę 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletkę 250 mg) na czczo lub po jedzeniu (dwa posiłki o różnej zawartości tłuszczu). Wyniki tych dwóch badań przedstawiono poniżej.

Zwiększenie AUC, C_{max} i T_{max} dla nelfinawiru w stanie po jedzeniu w porównaniu do stanu na czczo po podaniu 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletkę 250 mg)

Liczba Kcal	% tłuszczu	Liczba pacjentów	Krotność zmiany AUC	Krotność zmiany C _{max}	Wzrost T _{max} (godz.)
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

Zwiększenie AUC, C_{max} i T_{max} nelfinawiru w stanie po posiłku niskotłuszczowym (20%) w porównaniu do stanu po posiłku wysokotłuszczowym (50%) w stosunku do stanu na czczo po podaniu 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletkę 250 mg)

Liczba Kcal	% tłuszczu	Liczba pacjentów	Krotność zmiany AUC	Krotność zmiany C _{max}	Wzrost T _{max} (godz.)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Ekspozycja na nelfinawir wzrasta wraz ze wzrostem zawartości kalorii lub tłuszczu w posiłku, z którym przyjmowany jest produkt VIRACEPT.

Dystrybucja: Nelfinawir w surowicy jest w znacznym stopniu wiązany z białkami (≥ 98%). Szacunkowe wartości objętości dystrybucji zarówno u zwierząt, jak i u ludzi wynoszą 2-7 l/kg i przekraczały całkowitą objętość wody w organizmie, co sugeruje nasilone przenikanie nelfinawiru do tkanek.

Metabolizm: Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm nelfinawiru jest zależny od wielu izoenzymów cytochromu P-450, w tym CYP3A, CYP2C19/C9 i CYP2D6. W osoczu stwierdzono jeden główny i kilka mniej istotnych metabolitów, powstałych w wyniku oksydacji. Główny metabolit, powstały w wyniku oksydacji, M8 (trójbutylohydroksynelfinawir), wykazuje *in vitro* aktywność przeciwwirusową odpowiadającą preparatowi macierzystemu, a jego powstawanie jest katalizowane przez polimorficzny cytochrom CYP2C19. Wydaje się, że dalszy rozkład M8 jest katalizowany przez CYP3A4. U osób z prawidłową aktywnością CYP2C19, stężenia osoczowe tego metabolitu stanowią około 25% całkowitego stężenia osoczowego, substancji będących pochodnymi nelfinawiru. Można oczekiwać, że u osób, u których aktywność CYP2C19 jest zmniejszona lub w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5) stężenie nelfinawiru w osoczu będzie zwiększone, zaś stężenie trójbutylohydroksynelfinawiru będzie nieistotne lub nieoznaczalne.

Wydalenie: szacunkowy klirens po podaniu doustnym pojedynczych (24-33 l/h) i wielokrotnych (26-61 l/h) dawek nelfinawiru, wskazuje na średnią lub dużą biodostępność wątrobową preparatu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił zwykle od 3,5 do 5 godzin. Większość (87%) doustnej dawki 750 mg, zawierającej ¹⁴C-nelfinawir, stwierdzano w kale; całkowita radioaktywność w kale pochodziła z nelfinawiru (22%) i licznych metabolitów powstałych na drodze oksydacji (78%).

Jedynie 1-2% podanej dawki stwierdzano w moczu; główną część stanowił nelfinawir w postaci niezmiennionej.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów:

Dzieci:

U dzieci w wieku od 2 do 13 lat, klirens nelfinawiru podanego doustnie jest około 2 do 3 razy większy, niż u dorosłych i cechuje się dużą zmiennością osobniczą. Stosowanie preparatu VIRACEPT w dawce około 25-30 mg/kg mc. trzy razy na dobę w postaci proszku doustnego lub tabletek z pokarmem, pozwala na osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej stężeń w osoczu podobnego, do osiągniętego u dorosłych, otrzymujących 750 mg preparatu trzy razy na dobę.

Farmakokinetyka nelfinawiru była badana w 5 badaniach u dzieci w wieku od urodzenia do 13 lat. Pacjenci otrzymywali produkt VIRACEPT trzy razy na dobę lub dwa razy na dobę z pokarmem lub z posiłkiem. Schematy dawkowania i związane z nimi wartości AUC₂₄ podsumowano poniżej.

Podsumowanie wartości AUC₂₄ nelfinawiru w stanie równowagi dynamicznej stężeń w badaniach u dzieci

Nr protokołu	Schemat dawkowania ¹	N ²	Wiek	Pokarm przyjmowany z produktem Viracept	AUC ₂₄ (mg.godz/l) Średnia arytmetyczna ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg mc. 3 razy na dobę	14	2-13 lat	Mleko w proszku, mleko dla niemowląt, pudding lub woda, jako część lekkiego posiłku albo tabletki przyjmowana z lekkim posiłkiem	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg mc. 2 razy na dobę	6	3-11 lat	Z pokarmem	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg mc. 3 razy na dobę	4	2-9 miesięcy	Z mlekiem	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg mc. 2 razy na dobę	12	2-9 miesięcy	Z mlekiem	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg mc. 2 razy na dobę	10	6 tygodni	Proszek z wodą, mlekiem, mlekiem dla niemowląt, sojowym mlekiem dla niemowląt, mlekiem sojowym lub odżywką	44,1 ± 27,4
			1 tydzień		45,8 ± 32,1

¹ Dawka określona w protokole (rzeczywisty zakres dawek)

² N: liczba pacjentów z możliwymi do oceny wynikami farmakokinetycznymi

Wartości C_{trough} nie są przedstawione w tabeli, ponieważ nie są dostępne we wszystkich badaniach

Dane farmakokinetyczne są również dostępne dla 86 pacjentów (wiek od 2 do 12 lat), którzy otrzymali VIRACEPT w dawce 25-35 mg/kg mc. trzy razy na dobę w badaniu AG1343-556. Dane farmakokinetyczne z badania AG1343-556 wykazywały większą zmienność niż dane z innych badań

przeprowadzonych w populacji dzieci; przedział ufności 95% dla AUC_{24} wynosił od 9 do 121 mg.godz/l.

Ogółem, stosowanie produktu VIRACEPT w populacji dzieci związane jest z wysoką zmiennością ekspozycji na lek. Przyczyna tej wysokiej zmienności jest nieznaną, ale może być związana z niejednakowym przyjmowaniem pokarmów u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie są dostępne dane dotyczące osób w podeszłym wieku.

Niewydolność wątroby:

Parametry farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnych dawek nelfinawiru u pacjentów zakażonych wirusem HIV z niewydolnością wątroby nie były badane.

Parametry farmakokinetyczne po zastosowaniu pojedynczej dawki 750 mg nelfinawiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i u zdrowych ochotników. W grupie osób z zaburzoną czynnością wątroby (w klasach od A do C wg klasyfikacji *Child-Turcotte*) stwierdzono zwiększenie AUC nelfinawiru o 49%-69%, w porównaniu z grupą osób zdrowych. Na podstawie wyników tego badania nie można jednak sformułować konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania nelfinawiru. Drugie badanie oceniało parametry farmakokinetyczne nelfinawiru (1250 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie) w stanie równowagi dynamicznej stężeń u dorosłych osób niezakażonych HIV z łagodnym (*Child-Pugh A*; n=6) lub umiarkowanym (*Child-Pugh B*; n=6) zaburzeniem czynności wątroby. W porównaniu do grupy kontrolnej osób z prawidłową czynnością wątroby, wartości AUC i C_{max} nelfinawiru nie różniły się istotnie u osób z łagodnym zaburzeniem, ale były zwiększone odpowiednio o 62% i 22% u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro*, kanały potasowe ludzkich kardiomiocytów, uzyskanych w wyniku klonowania (hERG), były blokowane w obecności dużych stężeń nelfinawiru oraz jego aktywnego metabolitu, M8. Zablockowanie 20% kanałów potasowych hERG stwierdzono gdy stężenia nelfinawiru i M8 przekraczały odpowiednio: cztero- lub pięciokrotnie i siedemdziesięciokrotnie średnie stężenia terapeutyczne u ludzi. Podobne dawki stosowane u psów oraz w izolowanej tkance mięśnia sercowego nie powodowały wydłużenia odstępu QT w EKG. Znaczenie kliniczne wspomnianych badań *in vitro* nie jest znane. Jednakże, w oparciu o dane dotyczące preparatów, które powodują wydłużenie odstępu QT można przyjąć, że zablockowanie ponad 20% kanałów potasowych w hERG może mieć znaczenie kliniczne. Z tego powodu, w przypadkach przedawkowania należy uwzględnić możliwość wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.9).

Toksyczność ostra i przewlekła: badania toksyczności ostrej i przewlekłej po podaniu doustnym prowadzono u myszy (500 mg/kg na dobę), szczurów (do 1000 mg/kg na dobę) i małp (do 800 mg/kg na dobę). U szczurów obserwowano zwiększenie masy wątroby i zależny od dawki przerost komórek pęcherzykowych tarczycy. U małp obserwowano zmniejszenie masy ciała i ogólne pogorszenie stanu fizycznego, a także ogólne objawy toksycznego działania na przewód pokarmowy.

Mutagenność: badania *in vitro* oraz *in vivo* z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji wykazały, że nelfinawir nie wykazuje działania mutagennego ani genotoksycznego.

Rakotwórczość: U myszy i szczurów zostały przeprowadzone dwuletnie badania rakotwórczości podawanego doustnie mezylanu nelfinawiru. Podawanie myszom do 1000 mg/kg/dobę nie powodowało efektu onkogenego. W badaniach prowadzonych u szczurów, którym podawano 1000 mg/kg/dobę, stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaka pęcherzykowego i raka tarczycy, w porównaniu z grupą kontrolną. Narażenie ogólnoustrojowe było od trzech do czterech razy większe w porównaniu do narażenia po dawkach terapeutycznych, stosowanych u ludzi. Podawanie dawki 300 mg/kg/dobę powodowało zwiększenie częstości występowania gruczolaka. Skutki przewlekłej terapii nelfinawirem u szczurów były analogiczne, jak w przypadku indukcji enzymatycznej, predysponującej do wystąpienia nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dane te wskazują, że nelfinawir prawdopodobnie nie ma działania rakotwórczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek doustny zawiera:

- celulozę mikrokrystaliczną
- maltodekstyne
- dwuzasadowy fosforan potasu
- krospowidon
- hypromelozę
- aspartam (E951)
- palmitynian sacharozy
- naturalne i sztuczne substancje smakowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać, ze względu na smak, z kwaśnymi substancjami (patrz punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Preparat VIRACEPT 50 mg/g proszek doustny, jest dostarczany w plastikowych butelkach z HDPE, wyposażonych w propylenowe nakrętki z systemem uniemożliwiającym otworzenie butelki przez dzieci. Każda butelka zawiera 144 gramy proszku doustnego; i jest dostarczana z miarkami wykonanymi z polipropylenu: 1 gramową (białą) oraz 5 gramową (niebieską).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Opakowanie zawiera dwie miarki, białą 1 gramową oraz niebieską 5 gramową.

1. Odmierzyć płaską miarkę proszku używając uchwyty drugiej miarki do zgarnięcia nadmiaru proszku.
2. Proszek wymieszać z wodą, mlekiem, mlekiem dla niemowląt, mlekiem sojowym, odżywkami lub z puddingiem.
3. Nie należy mieszać z kwaśnymi potrawami lub sokami.
4. Proszek przygotowany zgodnie z zasadami opisanymi w punkcie 2 powinien zostać przyjęty w czasie sześciu godzin od przygotowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 22 stycznia 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 stycznia 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2011

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VIRACEPT 250 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera mezylan nelfinawiru w ilości odpowiadającej 250 mg nelfinawiru.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Niebieskie, podłużne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat VIRACEPT jest wskazany w przeciwretrowirusowej terapii skojarzonej u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 3 lat i starszych, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1).

W przypadku pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy, wybór nelfinawiru powinien być oparty na indywidualnych testach wrażliwości wirusa oraz danych dotyczących dotychczasowego leczenia.

Patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem VIRACEPT powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia zakażeń HIV.

VIRACEPT stosuje się doustnie i należy go zawsze przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w wieku powyżej 13 lat: zalecana dawka preparatu VIRACEPT tabletki powlekane 250 mg wynosi **1250 mg (pięć tabletek) dwa razy na dobę** lub **750 mg (trzy tabletki) trzy razy na dobę** podawane doustnie.

Skuteczność dawkowania dwa razy na dobę była oceniana w porównaniu do dawkowania trzy razy na dobę, głównie u pacjentów, którzy nie przyjmowali inhibitorów proteazy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w wieku od 3 do 13 lat: u dzieci, zalecaną dawką początkową jest **50-55 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę**, lub **25-35 mg/kg masy ciała, jeśli preparat podaje się trzy razy na dobę**.

Zalecana dawka preparatu VIRACEPT w postaci tabletek powlekanych, podawanego **dwa razy na dobę** dzieciom w wieku od 3 do 13 lat wynosi:

<u>Dawka, jaką należy podawać dwa razy na dobę dzieciom w wieku od 3 do 13 lat</u>	
<u>Masa ciała pacjenta w kg</u>	<u>Liczba tabletek powlekanych preparatu VIRACEPT 250 mg na jedną dawkę*</u>
18 do 22 kg	4
powyżej 22 kg	5

Zalecana dawka preparatu VIRACEPT w postaci tabletek powlekanych, podawanego **trzy razy na dobę dzieciom w wieku od 3 do 13 lat** jest przedstawiona w tabeli poniżej. **Dzieci o masie ciała 10,5-12 kg, 12-14 kg i 18-22 kg otrzymają podczas każdego posiłku różną liczbę tabletek.** Tabela pokazuje schemat zapewniający codzienne podanie odpowiedniej całkowitej dawki dobowej produktu VIRACEPT w zależności od masy ciała dziecka.

Lekarz powinien zalecić opiekunowi uważną obserwację zwiększenia masy ciała dziecka, aby zapewnić przyjęcie odpowiedniej całkowitej dawki dobowej produktu. Lekarz powinien też ostrzec opiekuna o tym, jak ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania oraz o konieczności przyjęcia odpowiedniej liczby tabletek na każdą dawkę z posiłkiem.

Dawka, jaką należy podawać trzy razy na dobę dzieciom w wieku od 3 do 13 lat				
Masa ciała pacjenta w kg	Zalecana liczba tabletek podczas każdego z posiłków			Całkowita liczba tabletek na dobę
	Liczba tabletek podczas śniadania	Liczba tabletek podczas obiadu	Liczba tabletek podczas kolacji	
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
powyżej 22 kg	3	3	3	9

*** Dzieci o tej masie ciała otrzymają nierówną liczbę tabletek w ciągu doby. Należy monitorować odpowiedź wirusologiczną i immunologiczną, aby upewnić się, że u tych dzieci uzyska się odpowiedź na leczenie.**

Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć tabletek, mogą je rozpuścić w połowie szklanki wody, mieszając dokładnie łyżeczką. Po rozpuszczeniu, należy starannie wymieszać mętny, niebieskawy płyn i natychmiast go wypić. Następnie szklankę z resztkami produktu należy ponownie opłukać połową szklanki wody i wypić pozostałość, aby zapewnić dostarczenie całej dawki produktu.

Nie zaleca się przyjmowania kwaśnych pokarmów lub soków (np. soku pomarańczowego lub soku czy kompotu jabłkowego) z produktem VIRACEPT, ponieważ połączenie to może powodować gorzki smak. VIRACEPT proszek należy przyjmować z posiłkiem.

Lekarz powinien upewnić się, że opiekun rozumie jak ważne jest monitorowanie przestrzegania odpowiedniego przygotowywania i podawania produktu VIRACEPT tabletki dzieciom z każdej kategorii wagowej.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby: z powodu braku danych dotyczących stosowania preparatu u pacjentów z dodatnim mianem HIV i z zaburzoną czynnością nerek, nie można podać dokładnych wskazówek dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.4). Nelfinawir jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę. Z powodu braku wystarczających danych, dotyczących stosowania preparatu u pacjentów z niewydolnością wątroby, nie można podać dokładnych wskazówek dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania preparatu VIRACEPT pacjentom z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z lekami o wąskim przedziale terapeutycznym oraz takimi, które są substratami dla CYP3A4 [np. terfenadyna, astemizol, cyzapryd, amiodaron, chinidyna, pimozyd, triazolam, midazolam stosowany doustnie (środki ostrożności dotyczące stosowania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5), pochodne sporyszu, alfuzosyna i sildenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (informacje dotyczące stosowania sildenafilu i innych inhibitorów PDE-5 u pacjentów z zaburzeniami wzrodu, patrz punkt 4.5)].

Silne induktory CYP3A (np. ryfampicyna, fenobarbital i karbamazepina) zmniejszają stężenie nelfinawiru w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną jest przeciwwskazane z powodu zmniejszenia narażenia na nelfinawir.

Nie należy stosować silnych induktorów CYP 3A4 w skojarzeniu z preparatem Viracept. U pacjentów przyjmujących preparat VIRACEPT należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii (patrz punkt 4.5).

Pacjentom leczonym nelfinawirem nie wolno równocześnie przyjmować produktów ziołowych zawierających w swoim składzie ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ponieważ może to powodować zmniejszenie stężenia nelfinawiru w osoczu i zmniejszenie działania terapeutycznego (patrz punkt. 4.5).

Preparatu VIRACEPT nie należy równocześnie stosować z omeprazolem z powodu zmniejszenia ekspozycji na nelfinawir i jego aktywny metabolit M8 (trójbutylohydroksynelfinawir). Może to prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej i możliwości wystąpienia oporności na VIRACEPT (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, że preparat VIRACEPT nie wyleczy zakażenia HIV, że nadal mogą występować infekcje lub inne stany chorobowe związane z zakażeniem HIV oraz, że nie wykazano, aby stosowanie preparatu VIRACEPT zmniejszało ryzyko przekazania wirusa HIV poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew.

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, *combination antiretroviral therapy*) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Choroby wątroby: Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nelfinawiru u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, stosujących skojarzoną terapię przeciwretrowirusową, istnieje szczególne ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych, dotyczących wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania terapii przeciwretrowirusowej z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania tych preparatów.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątrobowej podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej i z tego powodu pacjenci ci, powinni być kontrolowani zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. W przypadku oznak świadczących o nasileniu zaburzeń czynności wątroby, u tych pacjentów, trzeba rozważyć czasowe odstawienie lub zaprzestanie leczenia. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania nelfinawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o umiarkowanym nasileniu. Wobec braku takich badań, należy

zachować ostrożność, ponieważ może wystąpić zwiększenie stężenia nelfinawiru i (lub) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Nie należy jednocześnie podawać kolchicyny i produktu VIRACEPT pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby.

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożyciem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy CART). Zaleca się pacjentom, by zwrócili się o poradę lekarską, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zaburzenie czynności nerek: Ze względu na fakt, że nelfinawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł być w znacznym stopniu usuwany przez hemodializę lub dializę otrzewnową. Z tego względu nie jest wymagane zachowanie specjalnych środków ostrożności ani dostosowanie dawki u tych pacjentów.

Nie należy jednocześnie podawać kolchicyny i produktu VIRACEPT pacjentom z zaburzoną czynnością nerek.

Cukrzyca i hiperglikemia: Wśród pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy obserwowano przypadki wystąpienia cukrzycy i hiperglikemii lub zaostrzenie objawów już istniejącej cukrzycy. W niektórych przypadkach hiperglikemia miała ciężki przebieg i towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu pacjentów występowały wklające stany kliniczne, których leczenie wymagało podawania środków mogących powodować rozwój cukrzycy lub hiperglikemii.

Pacjenci z hemofilią: Donoszono o nasileniu krwawień, w tym o występowaniu samoistnych wylewów podskórnych i dostawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. U niektórych chorych konieczne było podawanie czynnika VIII. W ponad połowie opisywanych przypadków, leczenie inhibitorami proteazy kontynuowano lub ponownie wprowadzano, jeżeli leczenie zostało przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, chociaż nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjenci chorzy na hemofilię powinni być uprzedzeni o możliwości nasilenia krwawień.

Lipodystrofia: U niektórych pacjentów z zakażeniem HIV, stosowanie skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej wiązało się z redystrybucją tkanki tłuszczowej (nabyta lipodystrofia). Nie są obecnie znane odległe następstwa tego stanu, a wiedza na temat mechanizmu tego zjawiska jest niepełna. Przypuszcza się, że istnieje związek pomiędzy tłuszczakowatością trzewną i stosowaniem inhibitorów proteazy oraz zanikiem tkanki tłuszczowej i stosowaniem nukleozydowych analogów inhibitorów odwrotnej transkryptazy (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors* – NRTIs). Większe ryzyko lipodystrofii było związane z indywidualnymi czynnikami takimi, jak starszy wiek oraz z uwarunkowaniami zależnymi od prowadzonej farmakoterapii, jak np. dłuższy czas trwania terapii przeciwretrowirusowej oraz związanymi z tym zaburzeniami metabolicznymi. W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na objawy redystrybucji tkanki tłuszczowej. Należy także ocenić stężenia lipidów i glukozy w surowicy na czczo. Leczenie zaburzeń lipidowych powinno być prowadzone zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami (patrz punkt 4.8).

Inhibitory PDE5: należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania sildenafilu, tadalafilu lub wardenafilu w leczeniu zaburzeń wzroku u pacjentów przyjmujących VIRACEPT. Jednoczesne stosowanie produktu VIRACEPT z tymi lekami może powodować zwiększenie ich stężenia i skutkować wystąpieniem działań niepożądanych, w tym niedociśnienia, omdleń, zaburzeń widzenia oraz przedłużonego wzroku (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie sildenafilu przepisanego w celu leczenia płucnego nadciśnienia tętniczego i produktu VIRACEPT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i produktu VIRACEPT. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych wywoływanych przez salmeterol, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nelfinawir jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymów CYP3A i CYP2C19 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Nelfinawir jest także inhibitorem CYP3A4. Na podstawie danych pochodzących z badań *in vitro*, wydaje się mało prawdopodobne, aby nelfinawir hamował inne izoformy cytochromu P450, w przypadku stężeń mieszczących się w przedziale terapeutycznym.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi: Należy zachować ostrożność zawsze, gdy preparat VIRACEPT jest podawany równocześnie z substancjami będącymi induktorami lub inhibitorami i (lub) substratami CYP3A4; takie skojarzenia mogą wymagać dostosowania dawkowania (patrz także punkty 4.3 i 4.8).

Substraty dla CYP3A4: Równoczesne podawanie z następującymi substancjami będącymi substratami dla CYP3A4 oraz o wąskim przedziale terapeutycznym jest przeciwwskazane: terfenadyna, astemizol, cyzapryd, amiodaron, chinidyna, pochodne sporyszu, pimozyd, midazolam stosowany doustnie, triazolam, alfuzosyna i syldenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy i syldenafilu może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia syldenafilu i w związku z tym, nasilenia zdarzeń niepożądanych, związanych z jego stosowaniem, w tym: niedociśnienia tętniczego, zaburzeń widzenia i priapizmu.

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii lub zmniejszenie dawki w przypadku innych substratów CYP3A4 (Tabela 1).

Jednoczesne stosowanie propionianu flutkazonu i nelfinawiru może zwiększać stężenie propionianu flutkazonu w osoczu. Należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są metabolizowane przez CYP3A4, takie jak beklometazon.

Jednoczesne stosowanie trazodonu i nelfinawiru może zwiększać stężenie trazodonu w osoczu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu.

Jednoczesne stosowanie lowastatyny lub symwastatyny i nelfinawiru może zwiększać stężenie lowastatyny lub symwastatyny. Należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są substratami CYP3A4, takie jak prawastatyna lub fluwastatyna.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i produktu VIRACEPT. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych wywoływanych przez salmeterol, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej.

Jednoczesne podawanie produktu VIRACEPT i warfaryny może wpływać na stężenie warfaryny. Podczas leczenia produktem VIRACEPT, a zwłaszcza tuż po jego rozpoczęciu, należy uważnie monitorować wartość INR (*ang. International normalized ratio* – międzynarodowy współczynnik znormalizowany).

Induktory enzymów biorących udział w metabolizmie: Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenobarbital i karbamazepina) jest przeciwwskazane, gdyż mogą one zmniejszać stężenie nelfinawiru w osoczu (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania innych substancji indukujących CYP3A4.

Można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego nelfinawiru nie należy stosować jednocześnie z doustnie podawanym midazolamem. Jeżeli nelfinawir stosowany jest jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) aby zapewnić dokładne monitorowanie stanu klinicznego. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu (Tabela 1).

Inhibitory enzymów biorących udział w metabolizmie: Podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru z inhibitorami CYP2C19 (np. flukonazol, fluoksetyna, paroksetyna, lanzoprazol, imipramina, amitryptylina i diazepam) należy oczekiwać zmniejszenia przekształcania nelfinawiru do jego głównego aktywnego metabolitu M8 (tert-butylohydroksynelfinawir) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia nelfinawiru w osoczu (patrz punkt 5.2). Ograniczone dane, pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów otrzymujących jeden lub więcej tego typu leków jednocześnie z nelfinawirem wskazują, że nie należy oczekiwać klinicznie znaczącego wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność nelfinawiru, jednakże nie można go całkowicie wykluczyć.

Interakcje nelfinawiru z wybranymi lekami dotyczące wpływu nelfinawiru na farmakokinetykę jednocześnie podawanego leku oraz informacje dotyczące wpływu innych leków na farmakokinetykę nelfinawiru są wymienione w Tabeli 1.

Tabela 1: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)</i>		
		Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji między nelfinawirem i analogami nukleozydów. Obecnie brak dowodów wskazujących na zmniejszenie skuteczności zydowudyny w OUN, które można by wiązać z umiarkowanym zmniejszeniem stężenia zydowudyny w osoczu podczas jednoczesnego podawania nelfinawiru. Ze względu na zalecenie przyjmowania didanozyny na czczo, preparat VIRACEPT należy podawać (z pokarmem) godzinę po lub na więcej niż dwie godziny przed podaniem didanozyny.
<i>Inhibitory proteazy</i>		
Rytonawir pojedyncza dawka 500 mg (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę, przez 6 dni) Rytonawir 500 mg dwa razy na dobę, 3 dawki (nelfinawir pojedyncza dawka 750 mg) Rytonawir 100 mg lub 200 mg dwa razy na dobę (nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, podawane rano) Rytonawir 100 mg lub 200 mg dwa razy na dobę (nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, podawane wieczorem)	Rytonawir AUC ↔ Rytonawir C _{max} ↔ Nie mierzono stężenia nelfinawiru. Nie mierzono stężenia rytonawiru. Nelfinawir AUC ↑ 152% Nie mierzono stężenia rytonawiru. Nelfinawir AUC ↑ 20% AUC metabolitu M8 ↑ 74% Nie mierzono stężenia rytonawiru. Nelfinawir AUC ↑ 39% AUC metabolitu M8 ↑ 86%	Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów. Stopień zwiększenia AUC nelfinawiru i jego metabolitu M8 nie różnił się istotnie po podaniu małej dawki rytonawiru (zarówno 100, jak i 200 mg). Nie ustalono znaczenia klinicznego tych doniesień.
Indynawir pojedyncza dawka 800 mg (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę x 7 dni) Indynawir 800 mg co 8 godzin x 7 dni (nelfinawir pojedyncza dawka 750 mg)	Indynawir AUC ↑ 51% Indynawir C _{max} ↔ Nie mierzono stężenia nelfinawiru. Nie mierzono stężenia indynawiru. Nelfinawir AUC ↑ 83%	Bezpieczeństwo równoczesnego stosowania indynawiru i nelfinawiru nie zostało ustalone.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Sakwinawir 1200 mg pojedyncza dawka (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę x 4 dni) Sakwinawir 1200 mg trzy razy na dobę (nelfinawir pojedyncza dawka 750 mg)	Sakwinawir AUC ↑ 392% Nie mierzono stężenia nelfinawiru. Nie mierzono stężenia sakwinawiru. Nelfinawir AUC ↑ 30%	
Amprenawir 800 mg trzy razy na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)	Amprenawir AUC ↔ Amprenawir C _{min} ↑ 189% Nelfinawir AUC ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)	Efawirenz AUC ↔ Nelfinawir AUC ↓ 20%	Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania tych preparatów.
Delawirdyna 400 mg trzy razy na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)	Delawirdyna AUC ↓ 31% Nelfinawir AUC ↑ 107%	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania takiego skojarzenia preparatów i nie zaleca się jego stosowania.
Newirapina		W przypadku podawania nelfinawiru z newirapiną nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.
Leki stosowane w zakażeniach		
Ryfabutyna 300 mg jeden raz na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę) Ryfabutyna 150 mg jeden raz na dobę (nelfinawir 750 mg trzy razy na dobę)	Ryfabutyna AUC ↑ 207% Nelfinawir AUC ↓ 32% Ryfabutyna AUC ↑ 83% Nelfinawir AUC ↓ 23%	Zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg raz na dobę jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania nelfinawiru w dawce 750 mg trzy razy na dobę lub 1250 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg raz na dobę jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania nelfinawiru w dawce 750 mg trzy razy na dobę lub 1250 mg dwa razy na dobę.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę x 7 dni (Nelfinawir 750 mg co 8 godzin x 5-6 dni)	Nie mierzono stężenia ryfampicyny. Nelfinawir AUC ↓ 82%	Jednoczesne stosowanie nelfinawiru z ryfampicyną jest przeciwwskazane.
Ketokonazol	Nie mierzono stężenia ketokonazolu. Nelfinawir AUC ↑ 35%	Równoczesne podawanie nelfinawiru i silnego inhibitora CYP3A, ketokonazolu, powodowało zwiększenie AUC nelfinawiru w osoczu o 35%. Zmiana ta nie jest uważana za istotną klinicznie i nie jest konieczne dostosowanie dawkowania podczas jednoczesnego podawania ketokonazolu i nelfinawiru.
Doustne środki antykoncepcyjne		
17 α-etynyloestradiol 35 µg raz na dobę x 15 dni (Nelfinawir 750 mg co 8 godzin x 7 dni)	Etynyloestradiol AUC ↓ 47% Nie mierzono stężenia nelfinawiru.	Nie należy podawać jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol z nelfinawirem. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Noretyndron 0,4 mg raz na dobę x 15 dni (Nelfinawir 750 mg co 8 godzin x 7 dni)	Noretyndron AUC ↓18% Nie mierzono stężenia nelfinawiru.	Nie należy podawać jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretyndron z nelfinawirem. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
		Ze względu na fakt, że zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować wystąpienie miopatii, w tym rabdomiolizy, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych preparatów.
Symwastatyna 20 mg raz na dobę (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę)	Symwastatyna AUC ↑ 505% Nelfinawir AUC ↔ Stężenia nie mierzono.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania symwastatyny i nelfinawiru.
Lowastatyna	Brak dostępnych danych; spodziewane jest podobne działanie jak symwastatyny	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lowastatyny i nelfinawiru.
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę)	Atorwastatyna AUC ↑ 74% Nie mierzono stężeń AUC nelfinawiru.	Metabolizm atorwastatyny jest w mniejszym stopniu zależny od CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania z nelfinawirem, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny.
Prawastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna		Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie jest zależny od CYP3A4, w związku z tym nie oczekuje się występowania interakcji z nelfinawirem. W przypadku wskazań do jednoczesnego podania inhibitorów reduktazy HMG-CoA z nelfinawirem, zaleca się zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny. Z nelfinawirem można także podawać rozuwastatynę, ale wtedy stan pacjentów należy monitorować.
<i>Leki przeciwpadaczkowe</i>		
Fenytoina 300 mg raz na dobę x 7 dni (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę x 14 dni)	Fenytoina AUC ↓29% Wolna fenytoina ↓28%	Nie jest zalecane dostosowanie dawkowania nelfinawiru. Nelfinawir może zmniejszać AUC fenytoiny; dlatego należy monitorować stężenie fenytoiny w surowicy, gdy lek ten jest podawany jednocześnie z nelfinawirem.
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol 20 mg dwa razy na dobę x 4 dni podawany na 30 minut przed podaniem nelfinawiru (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę x 4 dni)	Nie mierzono stężenia omeprazolu. Nelfinawir AUC ↓36% Nelfinawir C _{max} ↓37% Nelfinawir C _{min} ↓39% AUC metabolitu M8 ↓92% C _{max} metabolitu M8 ↓89% C _{min} metabolitu M8 ↓75%	Omeprazolu nie należy stosować jednocześnie z nelfinawirem. Wchłanianie nelfinawiru może być zmniejszone, gdy pH soku żołądkowego jest zwiększone, niezależnie od przyczyny. Równoczesne podawanie nelfinawiru z omeprazolem może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej, dlatego jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania nelfinawiru z innymi inhibitorami pompy protonowej.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Leki uspokajające, leki przeciwłękowe</i>		
Midazolam	Nie przeprowadzono badania interakcji dotyczącego jednoczesnego stosowania nelfinawiru z benzodiazepinami.	Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany z udziałem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie midazolamu z nelfinawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego nelfinawiru nie należy stosować jednocześnie z doustnie podawanym midazolamem. Jeżeli nelfinawir stosowany jest jednocześnie z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego i odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
<i>Antagoniści receptora H₁, agoniści 5-HT</i>		
Terfenadyna, astemizol, cyzapryd	Nelfinawir zwiększa stężenie terfenadyny w osoczu. Podobne interakcje są prawdopodobne podczas podawania astemizolu i cyzaprydu.	Nie wolno podawać nelfinawiru jednocześnie z terfenadyną, astemizolem i cyzaprydem ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.
<i>Antagoniści receptora endoteliny</i>		
Bozentan	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie bozentanu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu.	Podczas stosowania leku jednocześnie z nelfinawirem, należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Metadon 80 mg + 21 mg raz na dobę > 1 miesiąc (Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę x 8 dni)	Metadon AUC ↓47%	U żadnego z uczestników tego badania nie wystąpiły objawy odstawienne; jednak ze względu na zmiany w farmakokinetyce, należy oczekiwać, że objawy te mogą wystąpić u części pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone. U pacjentów tych może być konieczne zwiększenie dawki metadonu. Podczas jednoczesnego podawania nelfinawiru z metadonem, AUC metadonu może ulec zmniejszeniu, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki metadonu.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
<i>Wziewne/donosowe steroidy</i>		
Flutykazon	↑ Flutykazon	Jednoczesne stosowanie propionianu flutykazonu i preparatu VIRACEPT może zwiększać stężenie propionianu flutykazonu w osoczu. Należy stosować z zachowaniem ostrożności. Należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych dla propionianu flutykazonu, które nie są metabolizowane przez CYP3A4, takie jak beklometazon, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania.
<i>Leki przeciwdepresyjne</i>		
Trazodon	↑ Trazodon	Jednoczesne stosowanie trazodonu i preparatu VIRACEPT może zwiększać stężenie trazodonu w osoczu. Skojarzenie takie należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu.
<i>Inhibitory PDE-5 do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego</i>		
Tadalafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie tadalafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia tadalafilu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie tadalafilu i produktu Viracept do leczenia nadciśnienia tętniczego płucnego nie jest zalecane.
Syldenafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie syldenafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu.	Jednoczesne podawanie syldenafilu i produktu Viracept jest przeciwwskazane (patrz punkt Przeciwwskazania).
<i>Inhibitory PDE-5 do leczenia zaburzeń wzroku</i>		
Tadalafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie tadalafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia tadalafilu w osoczu.	Podczas stosowania leku należy prowadzić ścisłą obserwację, czy nie występują działania niepożądane związane ze zwiększoną ekspozycją na tadalafil.
Syldenafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie syldenafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu.	Należy stosować syldenafil w dawce początkowej nieprzekraczającej 25 mg w okresie 48 godzin. Podczas stosowania leku należy prowadzić ścisłą obserwację, czy nie występują działania niepożądane związane ze zwiększoną ekspozycją na syldenafil.
Wardenafil	Nie zbadano. Jednoczesne stosowanie wardenafilu i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia wardenafilu w osoczu.	Podczas stosowania leku należy prowadzić ścisłą obserwację czy nie występują działania niepożądane związane ze zwiększoną ekspozycją na wardenafil.

Produkt leczniczy w zależności od działania terapeutycznego (dawka nelfinawiru zastosowana w badaniu)	Wpływ na stężenie leku % zmiany	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych
Preparat przeciw dnie moczanowej		
Kolchicina	Nie zbadano. Jednoczesne podawanie kolchicyny i nelfinawiru może powodować zwiększenie stężenia kolchicyny w osoczu.	Jeśli konieczne jest podawanie nelfinawiru, należy zmniejszyć dawkę kolchicyny lub przerwać leczenie kolchicyną u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby. Nie należy stosować kolchicyny z nelfinawirem u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).
Preparaty ziołowe		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>).	Stężenie nelfinawiru w osoczu może ulegać zmniejszeniu podczas równoczesnego stosowania preparatów ziołowych, zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>). Jest to spowodowane pobudzeniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów biorących udział w metabolizmie leków i (lub) białek transportujących.	Podczas stosowania nelfinawiru nie wolno jednocześnie podawać preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego. Jeśli pacjent przyjmuje preparat zawierający ziele dziurawca zwyczajnego, należy odstawić preparat, oznaczyć miano wirusa oraz, jeśli to możliwe, oznaczyć stężenie nelfinawiru. Odstawienie preparatów zawierających ziele dziurawca, może spowodować zwiększenie Stężenie nelfinawiru może zwiększyć się po odstawieniu preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego; w takiej sytuacji konieczne może być dostosowanie dawki nelfinawiru. To pobudzające działanie preparatów zawierających ziele dziurawca, może utrzymywać się przez co najmniej dwa tygodnie po ich odstawieniu.

↑ oznacza zwiększenie, ↓ oznacza zmniejszenie, ↔ oznacza minimalną zmianę (< 10 %).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję zwierząt, u szczurów otrzymujących dawki, po których ekspozycja ogólnoustrojowa porównywalna była do tej po dawce klinicznej, nie obserwowano związanych z leczeniem działań niepożądanych. Doświadczenie kliniczne, dotyczące podawania preparatu kobietom w ciąży jest ograniczone. VIRACEPT można podawać kobietom w ciąży, wyłącznie, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Aby uniknąć przekazania HIV niemowlęciu, kobietom zakażonym HIV nie wolno w żadnych okolicznościach karmić piersią. Z badań przeprowadzonych u samic szczurów w okresie laktacji wynika, że nelfinawir przenika do mleka. Nie są dostępne dane dotyczące przenikania nelfinawiru do mleka kobiecego. Matki muszą zostać poinformowane o konieczności przerwania karmienia piersią podczas stosowania preparatu VIRACEPT.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

VIRACEPT nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu VIRACEPT 250 mg tabletki, oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych u ponad 1300 pacjentów. Większość pacjentów, uczestniczących w tych badaniach otrzymywała dawkę 750 mg trzy razy na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami nukleozydów lub 1250 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z analogami nukleozydów.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogły wiązać się w co najmniej możliwym stopniu z przyjmowaniem nelfinawiru (tj. działaniami niepożądanymi) były: biegunka, nudności i wysypka. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, w których stosowano nelfinawir

W Tabeli 2 podsumowano działania niepożądane, które występowały podczas badań klinicznych. Wykaz obejmuje również istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które były obserwowane podczas stosowania nelfinawiru (w okresie 48 tygodni).

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych oraz istotnych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych z badań fazy II i III. (Bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ i $< 10\%$))

<i>Układ organizmu</i> Częstość występowania działań	Działania niepożądane	
	Stopnie 3&4	Wszystkie stopnie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często		Biegunka
Często		Nudności, wzdęcia,
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Często		Wysypka
<i>Badania diagnostyczne</i>		
Często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, neutropenia, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyniny (CPK) we krwi, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Dzieci i noworodki:

Ogółem około 400 pacjentów otrzymywało nelfinawir w badaniach dotyczących leczenia dzieci (Badania 524, 556, PACTG 377/725 i PENTA-7) przez okres do 96 tygodni. Profil reakcji niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci był podobny do obserwowanego u osób dorosłych. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym u dzieci była biegunka. Najczęściej obserwowaną nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych była neutropenia/leucopenia. W trakcie tych badań ogółem mniej niż 13% pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Obserwacje dokonane po wprowadzeniu preparatu do obrotu

Poniżej zestawiono ciężkie i nieciężkie działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu preparatu do obrotu (gdy nelfinawir był stosowany jako jedyny inhibitor proteazy lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi), niewymienione dotychczas w punkcie 4.8, co do których nie można było wykluczyć związku przyczynowego z nelfinawirem. Ponieważ dane te pochodzą z raportów spontanicznych, częstość występowania tych reakcji niepożądanych nie jest ustalona.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reakcje nadwrażliwości, w tym skurcz oskrzeli, gorączka, świąd skóry, obrzęk twarzy i wysypka plamisto-grudkowe lub pęcherzowe zapalenie skóry.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często - rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): u pacjentów zakażonych HIV stosowanie skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej wiązało się z redystrybucją tkanki tłuszczowej (lipodystrofia nabyta), w

tym: z zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej oraz w obrębie twarzy, zwiększonym odkładaniem tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej oraz wokół narządów wewnętrznych, przerostem gruczołów piersiowych oraz gromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietu i szyi (przerost tkanki tłuszczowej kark bawoli).

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): wystąpienie cukrzycy lub zaostrenie przebiegu istniejącej cukrzycy.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): wymioty, zapalenie trzustki/zwiększenie aktywności amylazy we krwi.

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): wzdęcie brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i żółtaczką, kiedy nelfinawir jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): podczas stosowania inhibitorów proteazy, szczególnie w skojarzeniu z analogami nukleozydów, zgłaszano zwiększenie aktywności CPK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i rhabdomyolizę.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nasilenie samoistnych krwotoków u pacjentów chorych na hemofilię.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko ($\leq 0,01\%$), w tym pojedyncze przypadki: rumień wielopostaciowy.

Populacja dzieci:

W okresie obserwacji po wprowadzeniu preparatu do obrotu zgłaszano dodatkowe zdarzenia niepożądane, które zostały wymienione poniżej. Ponieważ dane te pochodzą ze spontanicznego systemu raportowania, częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest nieznaną: hipertrójglicerydemia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia kwasu mlekowego we krwi i zapalenie płuc.

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznaną (patrz punkt 4.4).

Stosowanie skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej było związane z występowaniem następujących zaburzeń metabolicznych: zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, insulinooporność, hiperglikemia i zwiększenie stężenia mleczanów. Częstość występowania tych przypadków jest nieznaną (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe patogeny oportunistyczne. Częstość występowania tych przypadków jest nieznaną (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania preparatu VIRACEPT u ludzi są ograniczone. Brak swoistego antidotum, które można by zastosować w przypadku przedawkowania nelfinawiru. Jeżeli jest to wskazane, niewchłonięty z przewodu pokarmowego nelfinawir można usunąć wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może także być pomocne w usunięciu niewchłoniętego nelfinawiru. Ze względu na fakt, że nelfinawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, możliwość usunięcia go z osocza przez hemodializę jest mało prawdopodobna.

Przedawkowanie nelfinawiru może teoretycznie prowadzić do wydłużenia się odstępu QT w EKG (patrz punkt 5.3). Celowe jest kontrolowanie pacjentów po przedawkowaniu preparatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparat działający bezpośrednio przeciwwirusowo, kod ATC: J05AE04.

Mechanizm działania: proteaza HIV jest enzymem powodującym proteolityczny rozkład prekursorów poliprotein wirusowych na poszczególne białka potrzebne do budowy zdolnych do zakażenia cząstek wirusa HIV. Rozkład poliprotein wirusowych odgrywa zasadniczą rolę w procesie dojrzewania zakaźnych cząstek wirusa. Nelfinawir w sposób odwracalny wiąże się z aktywnym miejscem proteazy HIV i zapobiega rozkładowi poliprotein, czego wynikiem jest powstawanie niedojrzałych, niezdolnych do zakażenia cząstek wirusa.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro: aktywność przeciwwirusową nelfinawiru *in vitro* wykazano zarówno w ostrych, jak i przewlekłych zakażeniach HIV w limfoblastoidalnych liniach komórkowych, limfocytach krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach. Nelfinawir okazał się aktywny w stosunku do szerokiego zakresu szczepów laboratoryjnych oraz izolowanych klinicznie szczepów HIV-1 oraz szczepu HIV-2 ROD. Wartość EC₉₅ (95 % stężenie skuteczne) nelfinawiru wynosi od 7 do 111 nmoli (średnio 58 nmoli). Nelfinawir w skojarzeniu z inhibitorami odwrotnej transkryptazy - zydowudyną (ZDV), lamiwudyną (3TC), dydanozyną (ddI), zalcytabiną (ddC) i stawudyną (d4T), wykazywał wobec wirusa HIV działanie addycyjne do synergistycznego, bez nasilenia cytotoksyczności.

Oporność: Oporność wirusa na nelfinawir może powstawać poprzez mutacje w genie proteazy w pozycji aminokwasów 30, 88 i 90.

In vitro: Wyizolowane w warunkach *in vitro* szczepy HIV wykazywały zmniejszoną wrażliwość na nelfinawir. W badaniach klinicznych trwających od 2 do 82 tygodni, szczepy HIV wyizolowane od chorych leczonych nelfinawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami odwrotnej transkryptazy, kontrolowano pod kątem zmian fenotypowych (n = 19) i genotypowych (n = 195, z których 157 nadawało się do oceny). U > 10 % chorych, od których uzyskano szczepy nadające się do oceny, wykryto jedną lub więcej mutacji proteazy wirusowej w pozycji aminokwasów: 30, 35, 36, 46, 71, 77 i 88. W grupie 19 pacjentów, u których dokonano analizy zarówno fenotypowej, jak i genotypowej wyizolowanych szczepów, u 9 chorych wyizolowane szczepy wykazywały zmniejszoną (od 5 do 93 razy) wrażliwość *in vitro* na nelfinawir. U wszystkich 9 chorych, w wyizolowanych szczepach stwierdzono jedną lub więcej mutacji genu proteazy wirusowej. Aminokwas w pozycji 30 był najczęstszym miejscem powstawania mutacji.

Oporność krzyżowa in vitro: szczepy HIV wyizolowane u 5 chorych podczas terapii nelfinawirem wykazywały od 5- do 93-krotne zmniejszenie wrażliwości *in vitro* na nelfinawir, w porównaniu do odpowiednio dobranych szczepów kontrolnych, ale nie stwierdzono jednoczesnego zmniejszenia wrażliwości tych szczepów *in vitro* na indynawir, rytonawir, sakwinawir lub amprenawir. W przeciwieństwie do tych obserwacji, po leczeniu rytonawirem 6 z 7 wyizolowanych szczepów, wykazujących zmniejszoną (od 8- do 113-krotnie), w porównaniu z wyjściową, wrażliwość *in vitro* na rytonawir, wykazywało także zmniejszoną (od 5- do 40-krotnie) wrażliwość *in vitro* na nelfinawir. Szczep HIV wyizolowany od chorego leczonego sakwinawirem wykazywał zmniejszoną (7-krotnie) wrażliwość na sakwinawir, natomiast nie stwierdzono jednoczesnego zmniejszenia wrażliwości na nelfinawir. Występowanie oporności krzyżowej pomiędzy nelfinawirem i inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mało prawdopodobne ze względu na różne enzymy docelowe. Wyizolowane w warunkach klinicznych szczepy (n = 5) wykazujące zmniejszoną wrażliwość na zydowudynę, lamiwudynę lub newirapinę, były w pełni wrażliwe *in vitro* na nelfinawir.

In vivo: Całkowita częstość występowania mutacji D30N w genie proteazy wirusowej w podlegających ocenie szczepach (n=157), wyizolowanych od pacjentów leczonych nelfinawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z zydowudyną, lamiwudyną lub stawudyną, wynosiła 54,8%. Całkowita częstość występowania innych mutacji związanych z pierwotną opornością na inhibitory proteazy wynosiła 9,6% w przypadku substytucji L90M, nie stwierdzono natomiast występowania substytucji w pozycjach 48, 82 i 84.

Kliniczne dane farmakodynamiczne: udokumentowano, że leczenie nelfinawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwtretowirusowymi zmniejsza ilość kopii wirusa i zwiększa liczbę limfocytów CD4 u pacjentów HIV-1 seropozytywnych. Obserwowane podczas monoterapii nelfinawirem zmniejszenie ilości wirusowego RNA było słabiej wyrażone i utrzymywało się przez krótszy czas. W kilku badaniach prowadzonych u pacjentów zakażonych HIV-1 oceniano wpływ stosowania nelfinawiru (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwtretowirusowymi) na biologiczne wskaźniki aktywności choroby, liczbę limfocytów CD4 i wirusowy RNA.

Skuteczność dwóch schematów dawkowania preparatu VIRACEPT w postaci tabletek 250 mg, polegających na podawaniu dwa lub trzy razy na dobę, oceniano u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami proteazy. W randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami proteazy, otrzymującymi jednocześnie stawudynę (30-40 mg dwa razy na dobę) i lamiwudynę (150 mg dwa razy na dobę), porównywano supresję HIV RNA uzyskaną w wyniku stosowania nelfinawiru w dawce 1250 mg dwa razy na dobę w stosunku do nelfinawiru stosowanego w dawce 750 mg trzy razy na dobę.

Odsetek chorych z wartością HIV RNA poniżej zakresu wykrywalności próby (czuła i ultraczuła) w 48 tygodniu				
Próba	Analiza	Viracept 2 razy na dobę (%)	Viracept 3 razy na dobę (%)	95 % CI
Czuła	uzyskane dane	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)
Ultraczuła	uzyskane dane	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) = Ostatnio prowadzona obserwacja

ITT = (intention to treat) = pacjenci zakwalifikowani do badania

NC = F = (non-completers = failures): nie ukończenie = niepowodzenie

Zastosowanie schematu dawkowania dwa razy na dobę powodowało uzyskanie istotnie większego maksymalnego stężenia nelfinawiru w osoczu w porównaniu do schematu dawkowania trzy razy na dobę. W przypadku innych parametrów farmakokinetycznych, stwierdzono niewielkie, nieznamiennie statystycznie różnice, niewskazujące na przewagę jednego schematu dawkowania nad drugim. Pomimo, że w badaniu 542 nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic skuteczności obu schematów dawkowania u pacjentów nieleczonych wcześniej preparatami przeciwtretowirusowymi, znaczenie powyższych obserwacji z punktu widzenia terapii chorych, u których preparaty te były wcześniej stosowane nie jest znane.

W badaniu przeprowadzonym w grupie 297 pacjentów HIV-1 seropozytywnych, otrzymujących zydowudynę i lamiwudynę oraz nelfinawir (dwie różne dawki) lub zydowudynę i lamiwudynę w monoterapii, średnia wyjściowa liczba limfocytów CD4 wynosiła 288 komórek/mm³, a średnia wyjściowa wartość HIV RNA 5,21 log₁₀ kopii/ml (160 394 kopii/ml). Średnie zmniejszenie stężenia HIV RNA w osoczu, oceniane metodą PCR (< 400 kopii/ml) po 24 tygodniach, wynosiło 2,33 log₁₀ u chorych otrzymujących leczenie skojarzone zawierające nelfinawir w dawce 750 mg trzy razy na dobę, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących zydowudynę i lamiwudynę w monoterapii, zmniejszenie to wynosiło 1,34 log₁₀. Odsetek chorych, u których stężenie HIV RNA w osoczu zmniejszyło się poniżej zakresu wykrywalności metody (< 400 kopii/ml) po 24 tygodniach terapii wynosił 81 % i 8 %, odpowiednio w grupie otrzymującej nelfinawir w dawce 750 mg trzy razy na dobę z zydowudyną i lamiwudyną lub zydowudynę i lamiwudynę. Po 24 tygodniach terapii, średnia

liczba limfocytów CD4 zwiększyła się o 150 i 95 komórek/mm³, odpowiednio w grupie otrzymującej nelfinawir w dawce 750 mg trzy razy na dobę z zydowudyną i lamiwudyną lub zydowudynę i lamiwudynę. Po 48 tygodniach terapii, u około 75 % chorych leczonych nelfinawirem w dawce 750 mg trzy razy na dobę z zydowudyną i lamiwudyną, stężenie HIV RNA w surowicy utrzymywało się poniżej zakresu wykrywalności metody (< 400 kopii/ml); w tej grupie pacjentów średnie zwiększenie liczby limfocytów CD4 po 48 tygodniach wynosiło 198 komórek/mm³.

Podczas stosowania obu schematów dawkowania nelfinawiru (dwa lub trzy razy na dobę), nie obserwowano znaczących różnic dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Nie stwierdzono także różnic dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, o różnym stopniu nasilenia, niezależnie od związku z badanym preparatem.

Stężenie w osoczu niektórych inhibitorów proteazy HIV-1, metabolizowanych głównie przez CYP3A4, może wzrastać pod wpływem równoczesnego podawania małych dawek rytonawiru, który jest inhibitorem tego szlaku metabolicznego. Zasady leczenia niektórymi inhibitorami proteazy, podlegającymi opisanej interakcji, wymagają jednoczesnego podawania małych dawek rytonawiru („wzmocnienie”) w celu zwiększenia stężenia tych leków w osoczu i zoptymalizowania ich działania przeciwwirusowego. Stężenie w osoczu nelfinawiru, który jest metabolizowany głównie przez CYP2C19, a jedynie częściowo przez CYP3A4, nie ulega istotnemu zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania rytonawiru, w związku z tym nie jest konieczne jednoczesne stosowanie nelfinawiru z małymi dawkami rytonawiru. Dwa badania kliniczne porównywały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania nelfinawiru („niewzmocnionego”) z inhibitorami proteazy podawanymi wraz z rytonawirem, przy czym każdy z badanych leków stosowano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

Randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne M98-863 u 653 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, jest badaniem porównującym stosowanie lopinawiru z rytonawirem (400 mg/100 mg dwa razy na dobę, n = 326) i nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę, n = 327), każdy w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i stawudyną (40 mg dwa razy na dobę). Mediana wyjściowego stężenia HIV-1 RNA wynosiła w grupie nelfinawiru oraz w grupie lopinawiru z rytonawirem odpowiednio 4,98 log₁₀ kopii/ml i 5,01 log₁₀ kopii/ml. Mediana wyjściowej liczby limfocytów CD4+ wynosiła 232 kom/mm³ w obu grupach. W 48. tygodniu stężenie HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml utrzymywało się u 63 % pacjentów w grupie nelfinawiru oraz 75 % pacjentów w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem, podczas, gdy u 52 % pacjentów w grupie otrzymującej nelfinawir oraz 67 % pacjentów w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem stwierdzono stężenie HIV-1 RNA poniżej 50 kopii/ml (analiza w grupach zgodnych z intencją leczenia; brak danych był na potrzeby analizy traktowany jak niepowodzenie leczenia). Średni wzrost liczby limfocytów CD4+ w porównaniu do stanu wyjściowego wynosił w 48. tygodniu w grupie otrzymującej nelfinawir oraz w grupie leczonej lopinawirem z rytonawirem odpowiednio 195 kom/mm³ oraz 207 kom/mm³.

Randomizowane, otwarte badanie kliniczne APV30002 u 649 pacjentów z zawiązaną chorobą HIV, uprzednio nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, jest badaniem oceniającym stosowanie fosamprenawiru z rytonawirem (1400 mg/200 mg jeden raz na dobę, n = 322) w porównaniu do nelfinawiru (1250 mg dwa razy na dobę, n = 327), każdy w skojarzeniu z lamiwudyną (150 mg dwa razy na dobę) i abakawirem (300 mg dwa razy na dobę). W obu grupach mediana wyjściowego stężenia HIV-1 RNA była równa 4,8 log₁₀ kopii/ml. Mediana wyjściowej liczby limfocytów CD4+ wynosiła 177 oraz 166 x10⁶ kom/l odpowiednio w grupie nelfinawiru oraz w grupie fosamprenawiru z rytonawirem. W 48. tygodniu leczenia 68 % pacjentów w grupie nelfinawiru oraz 69 % pacjentów w grupie fosamprenawiru z rytonawirem osiągnęło stężenie HIV-1 RNA w osoczu <400 kopii/ml, natomiast 53 % pacjentów w grupie nelfinawiru oraz 55 % pacjentów w grupie fosamprenawiru z rytonawirem – stężenie <50 kopii/ml (analiza w grupach zgodnych z intencją leczenia; ponowny wzrost wirerii lub przerwanie udziału w badaniu były traktowane jak niepowodzenie leczenia). Mediana wzrostu liczby limfocytów CD4+ w ciągu 48 tygodni wynosiła 207 kom/mm³ w porównaniu do 203 kom/mm³ odpowiednio w grupie nelfinawiru i w grupie fosamprenawiru z rytonawirem. Niepowodzenie wirusologiczne występowało częściej w grupie otrzymującej nelfinawir (17 %) w porównaniu do grupy fosamprenawiru z rytonawirem (7 %). Występowanie oporności na

nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) było mniej częste w grupie fosamprenawiru z rytonawirem (13 %) w porównaniu do grupy nelfinawiru (57 %) ($p < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne nelfinawiru oceniano u zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV. Nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy zdrowymi ochotnikami i pacjentami zakażonymi HIV.

Wchłanianie: Po doustnym podaniu pojedynczych lub wielokrotnych dawek od 500 do 750 mg (dwie lub trzy tabletki 250 mg) razem z posiłkiem, maksymalne stężenia nelfinawiru w surowicy były zazwyczaj osiągnane w ciągu 2 – 4 godzin.

Po wielokrotnym podaniu dawki 750 mg co 8 godzin przez 28 dni (stan równowagi dynamicznej), maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) wynosiły średnio 3-4 $\mu\text{g/ml}$, a stężenia w osoczu przed kolejną dawką (najmniejsza wartość) wynosiły 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Podanie pojedynczych dawek nelfinawiru powodowało zwiększenie jego stężenia w surowicy w stopniu większym, niż proporcjonalny do dawki; efektu tego nie obserwowano po wielokrotnym podaniu preparatu.

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u pacjentów zakażonych HIV porównano dwa schematy wielokrotnego podawania: w pierwszym z nich podawano dawkę 1250 mg, dwa razy na dobę, w drugim zaś dawkę 750 mg trzy razy na dobę, w obu przypadkach preparat stosowano przez 28 dni. U chorych otrzymujących preparat VIRACEPT dwa razy na dobę ($n = 10$) osiągnięto stężenie maksymalne nelfinawiru $C_{max} = 4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$, zaś poranne i wieczorne stężenia minimalne wynosiły odpowiednio: $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ i $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. U pacjentów otrzymujących preparat VIRACEPT trzy razy na dobę ($n = 11$) uzyskano stężenie maksymalne nelfinawiru (C_{max}) $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$, natomiast poranne i wieczorne stężenia minimalne wynosiły odpowiednio: $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ i $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Różnica pomiędzy porannym, popołudniowym lub wieczornym stężeniem minimalnym preparatu, dotyczyła grup chorych stosujących oba schematy dawkowania (dwa lub trzy razy na dobę) była także obserwowana u zdrowych ochotników, którzy przyjmowali preparat ściśle zachowując ustalone 8- lub 12-godzinne odstępy pomiędzy dawkami.

Profil farmakokinetyczny nelfinawiru jest podobny w przypadku dawkowania dwa i trzy razy na dobę. U chorych stosujących preparat w dawce 1250 mg dwa razy na dobę ($n = 10$), AUC_{0-24} nelfinawiru wynosiło $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, a u pacjentów przyjmujących preparat w dawce 750 mg trzy razy na dobę ($n = 11$), wartość AUC_{0-24} wynosiła $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Dla obu schematów dawkowania, stężenie minimalne preparatu pozostaje na poziomie przynajmniej dwudziestokrotnie większym, niż średnie wartości IC_{95} . Znaczenie kliniczne wyników badań *in vitro* w odniesieniu do siły działania preparatu oraz działania klinicznego nie zostało ustalone. Podanie pojedynczych dawek nelfinawiru powodowało zwiększenie jego stężenia w surowicy w stopniu większym, niż proporcjonalny do dawki; efektu tego nie obserwowano po wielokrotnym podaniu preparatu.

Całkowita biodostępność preparatu VIRACEPT nie została dotąd określona.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Pokarm zwiększa ekspozycję na nelfinawir i zmniejsza zmienność farmakokinetyczną nelfinawiru w stosunku do stanu na czczo. W jednym badaniu zdrowi ochotnicy otrzymywali pojedynczą dawkę 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletki 250 mg) na czczo lub po jedzeniu (trzy posiłki o różnej zawartości kalorii i tłuszczu). W drugim badaniu zdrowi ochotnicy otrzymywali pojedynczą dawkę 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletki 250 mg) na czczo lub po jedzeniu (dwa posiłki o różnej zawartości tłuszczu). Wyniki tych dwóch badań przedstawiono poniżej.

Zwiększenie AUC, C_{max} i T_{max} dla nelfinawiru w stanie po jedzeniu w porównaniu do stanu na czczo po podaniu 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletki 250 mg)

Liczba Kcal	% tłuszczu	Liczba pacjentów	Krotność zmiany AUC	Krotność zmiany C _{max}	Wzrost T _{max} (godz.)
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

Zwiększenie AUC, C_{max} i T_{max} nelfinawiru w stanie po posiłku niskotłuszczowym (20%) w porównaniu do stanu po posiłku wysokotłuszczowym (50%) w stosunku do stanu na czczo po podaniu 1250 mg produktu VIRACEPT (5 x tabletki 250 mg)

Liczba Kcal	% tłuszczu	Liczba pacjentów	Krotność zmiany AUC	Krotność zmiany C _{max}	Wzrost T _{max} (godz.)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Ekspozycja na nelfinawir wzrasta wraz ze wzrostem zawartości kalorii lub tłuszczu w posiłku, z którym przyjmowany jest produkt VIRACEPT.

Dystrybucja: Nelfinawir w surowicy jest w znacznym stopniu wiązany z białkami ($\geq 98\%$). Szacunkowe wartości objętości dystrybucji zarówno u zwierząt, jak i u ludzi wynoszą 2-7 l/kg i przekraczały całkowitą objętość wody w organizmie, co sugeruje nasilone przenikanie nelfinawiru do tkanek.

Metabolizm: Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm nelfinawiru jest zależny od wielu izoenzymów cytochromu P-450, w tym CYP3A, CYP2C19/C9 i CYP2D6. W osoczu stwierdzono jeden główny i kilka mniej istotnych metabolitów, powstałych w wyniku oksydacji. Główny metabolit, powstały w wyniku oksydacji, M8 (trójbutylohydroksynelfinawir), wykazuje *in vitro* aktywność przeciwwirusową odpowiadającą preparatowi macierzystemu, a jego powstawanie jest katalizowane przez polimorficzny cytochrom CYP2C19. Wydaje się, że dalszy rozkład M8 jest katalizowany przez CYP3A4. U osób z prawidłową aktywnością CYP2C19, stężenia osoczowe tego metabolitu stanowią około 25% całkowitego stężenia osoczowego, substancji będących pochodnymi nelfinawiru. Można oczekiwać, że u osób, u których aktywność CYP2C19 jest zmniejszona lub w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C19 (patrz punkt 4.5) stężenie nelfinawiru w osoczu będzie zwiększone, zaś stężenie trójbutylohydroksynelfinawiru będzie nieistotne lub nieoznaczalne.

Wydalenie: szacunkowy klirens po podaniu doustnym pojedynczych (24-33 l/h) i wielokrotnych (26-61 l/h) dawek nelfinawiru, wskazuje na średnią lub dużą biodostępność wątrobową preparatu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił zwykle od 3,5 do 5 godzin. Większość (87 %) doustnej dawki 750 mg, zawierającej ¹⁴C-nelfinawir, stwierdzano w kale; całkowita radioaktywność w kale pochodziła z nelfinawiru (22 %) i licznych metabolitów powstałych na drodze oksydacji (78 %). Jedynie 1-2% podanej dawki stwierdzano w moczu; główną część stanowił nelfinawir w postaci niezmiennionej.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów:

Dzieci:

U dzieci w wieku od 2 do 13 lat, klirens nelfinawiru podanego doustnie jest około 2 do 3 razy większy, niż u dorosłych i cechuje się dużą zmiennością osobniczą. Stosowanie preparatu VIRACEPT w dawce około 25-30 mg/kg mc. trzy razy na dobę w postaci proszku doustnego lub tabletek, z pokarmem pozwala na osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej stężeń w osoczu podobnego, do osiągniętego u dorosłych, otrzymujących 750 mg preparatu trzy razy na dobę.

Farmakokinetyka nelfinawiru była badana w 5 badaniach u dzieci w wieku od urodzenia do 13 lat. Pacjenci otrzymywali produkt VIRACEPT trzy razy na dobę lub dwa razy na dobę z pokarmem lub z posiłkiem. Schematy dawkowania i związane z nimi wartości AUC₂₄ podsumowano poniżej.

Podsumowanie wartości AUC₂₄ nelfinawiru w stanie równowagi dynamicznej stężeń w badaniach u dzieci

Nr protokołu	Schemat dawkowania ¹	N ²	Wiek	Pokarm przyjmowany z produktem Viracept	AUC ₂₄ (mg.godz/l) Średnia arytmetyczna ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg mc. 3 razy na dobę	14	2-13 lat	Mleko w proszku, mleko dla niemowląt, pudding lub woda, jako część lekkiego posiłku albo tabletki przyjmowana z lekkim posiłkiem	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg mc. 2 razy na dobę	6	3-11 lat	Z pokarmem	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg mc. 3 razy na dobę	4	2-9 miesięcy	Z mlekiem	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg mc. 2 razy na dobę	12	2-9 miesięcy	Z mlekiem	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg mc. 2 razy na dobę	10	6 tygodni	Proszek z wodą, mlekiem, mlekiem dla niemowląt, sojowym mlekiem dla niemowląt, mlekiem sojowym lub odżywką	44,1 ± 27,4
			1 tydzień		45,8 ± 32,1

¹ Dawka określona w protokole (rzeczywisty zakres dawek)

² N: liczba pacjentów z możliwymi do oceny wynikami farmakokinetycznymi

Wartości C_{trough} nie są przedstawione w tabeli, ponieważ nie są dostępne we wszystkich badaniach

Dane farmakokinetyczne są również dostępne dla 86 pacjentów (wiek od 2 do 12 lat), którzy otrzymali VIRACEPT w dawce 25-35 mg/kg mc. trzy razy na dobę w badaniu AG1343-556. Dane farmakokinetyczne z badania AG1343-556 wykazywały większą zmienność niż dane z innych badań przeprowadzonych w populacji dzieci; przedział ufności 95% dla AUC₂₄ wynosił od 9 do 121 mg.godz/l.

Ogółem, stosowanie produktu VIRACEPT w populacji dzieci związane jest z wysoką zmiennością ekspozycji na lek. Przyczyna tej wysokiej zmienności jest nieznaną, ale może być związana z niejednakowym przyjmowaniem pokarmów u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie są dostępne dane dotyczące osób w podeszłym wieku.

Niewydolność wątroby:

Parametry farmakokinetyczne po podaniu wielokrotnych dawek nelfinawiru u pacjentów zakażonych wirusem HIV z niewydolnością wątroby nie były badane.

Parametry farmakokinetyczne po zastosowaniu pojedynczej dawki 750 mg nelfinawiru badano u pacjentów z niewydolnością wątroby i u zdrowych ochotników. W grupie osób z zaburzoną czynnością wątroby (w klasach od A do C wg klasyfikacji *Child-Turcotte*) stwierdzono zwiększenie

AUC nelfinawiru o 49%-69%, w porównaniu z grupą osób zdrowych. Na podstawie wyników tego badania nie można jednak sformułować konkretnych zaleceń, dotyczących dawkowania nelfinawiru. Drugie badanie oceniało parametry farmakokinetyczne nelfinawiru (1250 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie) w stanie równowagi dynamicznej stężeń u dorosłych osób niezakażonych HIV z łagodnym (Child-Pugh A; n=6) lub umiarkowanym (Child-Pugh B; n=6) zaburzeniem czynności wątroby. W porównaniu do grupy kontrolnej osób z prawidłową czynnością wątroby, wartości AUC i C_{max} nelfinawiru nie różniły się istotnie u osób z łagodnym zaburzeniem, ale były zwiększone odpowiednio o 62% i 22% u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro*, kanały potasowe ludzkich kardiomiocytów, uzyskanych w wyniku klonowania (hERG), były blokowane w obecności dużych stężeń nelfinawiru oraz jego aktywnego metabolitu, M8. Zablokowanie 20% kanałów potasowych hERG stwierdzono gdy stężenia nelfinawiru i M8 przekraczały odpowiednio: cztero- lub pięciokrotnie i siedemdziesięciokrotnie średnie stężenia terapeutyczne u ludzi. Podobne dawki stosowane u psów oraz w izolowanej tkance mięśnia sercowego nie powodowały wydłużenia odstępu QT w EKG. Znaczenie kliniczne wspomnianych badań *in vitro* nie jest znane. Jednakże, w oparciu o dane dotyczące preparatów, które powodują wydłużenie odstępu QT można przyjąć, że zablokowanie ponad 20% kanałów potasowych w hERG może mieć znaczenie kliniczne. Z tego powodu, w przypadkach przedawkowania należy uwzględnić możliwość wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.9).

Toksyczność ostra i przewlekła: badania toksyczności ostrej i przewlekłej po podaniu doustnym prowadzono u myszy (500 mg/kg na dobę), szczurów (do 1000 mg/kg na dobę) i małp (do 800 mg/kg na dobę). U szczurów obserwowano zwiększenie masy wątroby i zależny od dawki przerost komórek pęcherzykowych tarczycy. U małp obserwowano zmniejszenie masy ciała i ogólne pogorszenie stanu fizycznego, a także ogólne objawy toksycznego działania na przewód pokarmowy.

Mutagenność: badania *in vitro* oraz *in vivo* z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji wykazały, że nelfinawir nie wykazuje działania mutagennego ani genotoksycznego.

Rakotwórczość: U myszy i szczurów zostały przeprowadzone dwuletnie badania rakotwórczości podawanego doustnie mezylanu nelfinawiru. Podawanie myszom do 1000 mg/kg/dobę nie powodowało efektu onkogenego. W badaniach prowadzonych u szczurów, którym podawano 1000 mg/kg/dobę, stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaka pęcherzykowatego i raka tarczycy, w porównaniu z grupą kontrolną. Narażenie ogólnoustrojowe było od trzech do czterech razy większe w porównaniu do narażenia po dawkach terapeutycznych, stosowanych u ludzi. Podawanie dawki 300 mg/kg/dobę powodowało zwiększenie częstości występowania gruczolaka. Skutki przewlekłej terapii nelfinawirem u szczurów były analogiczne, jak w przypadku indukcji enzymatycznej, predysponującej do wystąpienia nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dane te wskazują, że nelfinawir prawdopodobnie nie ma działania rakotwórczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Każda tabletką powlekana zawiera następujące składniki:

Rdzeń tabletki:

Krzemian wapnia,

Krospowidon,

Stearynian magnezu,

Indygokarmin (E132) jako proszek.

Otoczka tabletki:
Hypromeloza.
Trójoctan glicerolu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

VIRACEPT tabletki powlekane, jest dostarczany w plastikowych butelkach z HDPG zawierających 270 lub 300 tabletek, wyposażonych w nakrętki z HDPG, z systemem uniemożliwiającym otworzenie butelki przez dzieci. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/004 – EU/1/97/054/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 22 stycznia 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 stycznia 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2011

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

VIRACEPT 50 mg/g proszek doustny:

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

VIRACEPT 250 mg tabletki powlekane:

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

Wydrukowana Ulotka dla Pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii leku.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2)

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i podjęcia dodatkowych czynności związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem stosowania leku, określonych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Stosowania Produktu, zgodnie z ustaleniami zawartymi w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), wersja 1.0, z dnia 30 lipca 2007 roku, która przedstawiona została w Module 1.8.2. wniosku o udzielenie Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz we wszystkich kolejnych aktualizacjach RMP zatwierdzonych przez Komitet Naukowy ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z wytyczną Komitetu Naukowego ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) dotyczącą Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), uaktualniony RMP powinien zostać złożony w tym samym czasie co Okresowy Raport dotyczący Bezpieczeństwa Stosowania (PSUR).

Ponadto, uaktualniony RMP powinien zostać złożony

- W przypadku otrzymania nowych informacji, które mogą wpłynąć na dotychczasową Specyfikację Bezpieczeństwa Stosowania, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Stosowania Produktu lub działania związane ze zmniejszeniem ryzyka.
- W ciągu 60 dni od pozyskania znaczących informacji (dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych lub zmniejszenia ryzyka).

- Na prośbę Europejskiej Agencji Leków.

PSUR: Podmiot odpowiedzialny będzie przedstawiał raporty PSUR co rok.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekst na pudełku tekturowym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viracept 50 mg/g proszek doustny
Nelfinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Butelka zawiera 144 gramy proszku doustnego. Każdy gram proszku doustnego zawiera mezylan nelfinawiru w ilości odpowiadającej 50 mg nelfinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E951), palmitynian sacharozy, potas, naturalne i sztuczne substancje smakowe oraz inne składniki. W celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

144 g proszku doustnego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie rozpuszczać leku w butelce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

viracept 50 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekst na etykiecie butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viracept 50 mg/g proszek doustny
Nelfinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy gram proszku doustnego zawiera 50 mg nelfinawiru (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również aspartam (E951), palmitynian sacharozy, potas.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

144 g

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie rozpuszczać leku w butelce

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

„Logo”

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Tekst na pudełku tekturowym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viracept 250 mg tabletki powlekane
Nelfinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 292,25 mg mezylanu nelfinawiru, co odpowiada 250 mg nelfinawiru w postaci wolnej zasady.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również barwnik indygokarmin (E132) oraz inne składniki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

270 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

viracept 250 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekst na etykiecie butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viracept 250 mg tabletki powlekane
Nelfinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg nelfinawiru (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

270 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

„Logo”

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekst na pudełku tekturowym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viracept 250 mg tabletki powlekane
Nelfinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 292,25 mg mezylanu nelfinawiru, co odpowiada 250 mg nelfinawiru w postaci wolnej zasady.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również barwnik indygo karmin (E132) oraz inne składniki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

viracept 250 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Tekst na etykiecie butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viracept 250 mg tabletki powlekane
Nelfinawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg nelfinawiru w postaci mezylanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

300 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

„Logo”

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/054/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

VIRACEPT 50 mg/g proszek doustny Nelfinawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych nasili się lub stanie dokuczliwy lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Viracept w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Viracept
3. Jak stosować Viracept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viracept
6. Inne informacje

1. CO TO JEST VIRACEPT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest Viracept

Viracept zawiera lek zwany nelfinawir, który jest "inhibitorem proteazy". Należy on do grupy leków "przeciwwirusowych".

W jakim celu stosuje się Viracept

Viracept jest stosowany z innymi lekami przeciwwirusowymi w celu:

- Działania przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV). Pomaga on zmniejszyć liczbę cząsteczek HIV we krwi.
- Zwiększenia liczby pewnych komórek krwi, które pomagają w zwalczaniu zakażeń. Nazywają się one limfocytami CD4. Ich liczba jest szczególnie zmniejszona w przypadku zakażenia HIV. Może to prowadzić do zwiększonego ryzyka różnorodnych zakażeń.

Viracept nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV. Nadal mogą występować zakażenia lub inne choroby spowodowane zakażeniem HIV. Leczenie lekiem Viracept nie powstrzymuje przed przekazywaniem HIV innym osobom przez kontakt z krwią lub kontakt seksualny. Z tego powodu podczas przyjmowania leku Viracept należy zachowywać stosowne środki ostrożności, aby uniknąć przekazaniu wirusa innym osobom.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU VIRACEPT

Kiedy nie stosować leku Viracept

- jeśli pacjent ma uczulenie na nelfinawir lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6 "Inne informacje")
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych w pierwszej części punktu 2 "Stosowanie innych leków", "Nie należy stosować leku Viracept".

Nie należy przyjmować leku Viracept, jeśli występuje którakolwiek z powyższych sytuacji.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Viracept

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli:

- U pacjenta występują choroby nerek.
- U pacjenta występuje duże stężenie cukru we krwi (cukrzyca).
- U pacjenta występuje rzadka przekazywana rodzinnie choroba krwi zwana "hemofilią".
- U pacjenta występuje choroba wątroby spowodowana przez wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz prowadzący może chcieć przeprowadzać regularne badania krwi.

Jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji lub brak jest co do tego pewności, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept.

Pacjenci z chorobami wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących leki przeciwretrowirusowe występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby. U pacjentów tych może być konieczne przeprowadzenie badań oceniających czynność wątroby. Należy poinformować lekarza o współistniejącej lub przebytej chorobie wątroby.

Tkanka tłuszczowa

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może powodować zmiany kształtu ciała spowodowane zmianami rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Mogą one obejmować zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w kończynach dolnych, górnych i twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej (brzuchu) i innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi i nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku ("kark bawoli"). Przyczyny tego zjawiska oraz jego długoterminowy wpływ na stan zdrowia nie zostały dotąd poznane. W przypadku zaobserwowania zmian w obrębie tkanki tłuszczowej należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Objawy wcześniej przebytych zakażeń

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw zakażeniu HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakażenia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Schorzenia kości (martwica kości)

U niektórych pacjentów poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek z tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty i leków ziołowych. Jest to konieczne, ponieważ Viracept może wpływać na sposób działania innych leków. Również pewne leki mogą wpływać na sposób działania leku Viracept.

Nie należy przyjmować leku Viracept i należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie w przypadku przyjmowania któregokolwiek z poniższych leków:

- Leki zawierające pochodne sporyszu, takie jak kabergolina, ergotamina lub lizuryd (stosowane w chorobie Parkinsona lub migrenie)
- Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (stosowane w depresji lub w celu poprawienia nastroju)

- Ryfampicyna (stosowana do leczenia gruźlicy)
- Terfenadyna lub astemizol (stosowane w leczeniu uczuleń)
- Pimozyd (stosowany w problemach psychicznych)
- Amiodaron lub chinidyna (stosowane w niemiarowej czynności serca)
- Fenobarbital lub karbamazepina (stosowane w leczeniu padaczki)
- Triazolam lub midazolam przyjmowane doustnie (stosowane w leczeniu lęku lub nasennie)
- Cyzapryd (stosowany w zgadze lub chorobach układu trawiennego)
- Omeprazol (stosowany w owrzodzeniu żołądka i jelit)
- Alfuzosyna (stosowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego)
- Syldenafil (stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego płucnego)

Nie należy stosować leku Viracept i należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie, jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z tych sytuacji. W razie braku pewności, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie w przypadku przyjmowania któregokolwiek z poniższych leków:

- Jakikolwiek inny lek stosowany w zakażeniu HIV, taki jak rytonawir, indynawir, sakwinawir, delawirdyna, amprenawir, efawirenz lub newirapina
- Doustne leki antykoncepcyjne (tabletki). Viracept może zahamować działanie tabletek antykoncepcyjnych, więc konieczne jest stosowanie innych metod antykoncepcji (takich jak prezerwatywy) podczas przyjmowania leku Viracept.
- Leki blokujące kanał wapniowy, takie jak beprydyl (stosowane w chorobach serca)
- Leki immunosupresyjne, takie jak takrolimus lub cyklosporyna
- Leki zmniejszające wytwarzanie kwasu w żołądku, takie jak lanzoprazol
- Flutykazon (stosowany w katarze siennym)
- Fenytoina (stosowana w padaczce)
- Metadon (stosowany w uzależnieniu od narkotyków)
- Syldenafil (stosowany w celu uzyskania lub podtrzymania wzwodu)
- Tadalafil (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lub w celu uzyskania lub podtrzymania wzwodu)
- Wardenafil (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lub w celu uzyskania lub podtrzymania wzwodu)
- Ketokonazol, itraconazol lub flukonazol (stosowane w zakażeniach grzybiczych)
- Ryfabutyna, erytromycyna lub klarytromycyna (stosowane w zakażeniach bakteryjnych)
- Midazolam podawany we wstrzyknięciach lub diazepam (stosowane w leczeniu lęku lub nasennie)
- Fluoksetyna, paroksetyna, imipramina, amitryptylina lub trazodon (stosowane w depresji)
- Symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna lub rozuwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
- Salmeterol (stosowany w leczeniu astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP))
- Warfaryna (stosowana w celu zmniejszenia ryzyka tworzenia się zakrzepów krwi w organizmie)
- Kolchicyna (stosowana w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej lub gorączki śródziemnomorskiej)
- Bozentan (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)

Jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z tych sytuacji lub brak jest co do tego pewności, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept.

Stosowanie leku Viracept z jedzeniem i piciem

Lek Viracept należy przyjmować z posiłkiem. Pomaga to organizmowi w najlepszym wykorzystaniu leku.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

- Pacjentki w ciąży lub planujące zajście w ciążę powinny to omówić z lekarzem prowadzącym zanim rozpoczną przyjmowanie leku Viracept.
- Podczas przyjmowania leku Viracept nie wolno karmić piersią, ponieważ wirus HIV może zostać przeniesiony na dziecko.
- Viracept może zahamować działanie leków antykoncepcyjnych (tabletek), więc konieczne jest stosowanie innych metod antykoncepcji (np. prezerwatyw) kiedy przyjmowany jest lek Viracept.
- Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby Viracept wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Viracept

- Lek ten zawiera sacharozę, która jest rodzajem cukru. Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że nie może tolerować lub trawić pewnych cukrów (ma nietolerancję pewnych cukrów), należy omówić to z lekarzem prowadzącym przed rozpoczęciem przyjmowania leku. Każda dawka zawiera do 5,9 miligrama sacharozy, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.
- Lek ten zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może on być szkodliwy dla osób z fenylketonurią.
- Lek ten jest zasadniczo "wolny od potasu", ponieważ zawiera mniej niż 1 mmol (39 miligramów) potasu w jednej dawce.

Jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji lub brak jest co do tego pewności, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept.

3. JAK STOSOWAĆ VIRACEPT

Viracept należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowaną dawkę opisano poniżej. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji, aby uzyskać maksymalne korzyści ze stosowania leku Viracept.

Proszek Viracept przeznaczony jest dla osób, które nie mogą przyjmować tabletek. Tabletki Viracept są na ogół zalecane dla dorosłych i starszych dzieci. Młodsze dzieci, które są w stanie przyjmować tabletki, zamiast proszku doustnego mogą przyjmować tabletki Viracept. W razie chęci przyjmowania tabletek zamiast proszku, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania leku Viracept tabletki 250 mg.

Jak należy przygotować lek Viracept

W pudełku z lekiem znajdują się dwie miarki:

- Biała miarka 1-gramowa (1 g)
- Niebieska miarka 5-gramowa (5 g).

Należy odmierzyć płaską miarkę proszku. Można użyć uchwytu drugiej miarki w celu usunięcia nadmiaru proszku i wyrównania miarki (patrz rysunek poniżej).



- Proszek można mieszać niewielką ilością wody, mleka, mleka dla niemowląt, sojowego mleka dla niemowląt, mleka sojowego, odżywek lub puddingu.
- Jeśli proszek jest mieszany, ale nie jest od razu przyjmowany, można przechować go w lodówce przez okres do 6 godzin.
- Nie należy mieszać proszku z sokiem pomarańczowym, jabłkowym lub innymi kwaśnymi płynami lub pokarmami. Może to spowodować gorzki smak leku.
- Nie należy dodawać płynu do proszku w jego oryginalnej butelce.

Przyjmowanie leku

- **Lek Viracept należy przyjmować z posiłkiem. Pomaga to organizmowi w najlepszym wykorzystaniu leku.**
- Za każdym razem należy przyjmować całą przygotowaną mieszankę. Zapewni to przyjmowanie odpowiedniej ilości leku.
- Każdego dnia należy przyjmować wszystkie dawki o odpowiedniej porze. Pomaga to w jak najlepszym działaniu leku.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem prowadzącym.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dorośli i dzieci starsze niż 13 lat

Proszek Viracept może być przyjmowany dwa albo trzy razy na dobę z posiłkiem. Tabela 1 poniżej przedstawia zwykle stosowane dawki.

Tabela 1

Dawkowanie dla osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 13 lat			
<u>Jak często przyjmować lek</u>	<u>Liczba miarek</u>		<u>Ile należy przyjąć w jednej dawce (w gramach)</u>
	<u>Niebieska miarka</u> (5 g)	<u>Biała miarka</u> (1 g)	
Dwa razy na dobę	5	-	25 g
Trzy razy na dobę	3	-	15 g

Dzieci w wieku od 3 do 13 lat

Dla dzieci w wieku od 3 do 13 lat zalecana dawka leku Viracept w postaci proszku zależna jest od ich masy ciała. Lek należy podawać dziecku dwa albo trzy razy na dobę z posiłkiem.

Różne sposoby dawkowania przedstawione są w oddzielnych tabelach poniżej.

- **Tabela 2:** jeśli lek podawany jest **dwa razy na dobę**, należy za każdym razem podawać 50-55 mg nelfinawiru na każdy kilogram masy ciała.
- **Tabela 3:** jeśli lek podawany jest **trzy razy na dobę**, należy za każdym razem podawać 25-35 mg nelfinawiru na każdy kilogram masy ciała.

Tabela 2

Dawkowanie dwa razy na dobę u dzieci w wieku od 3 do 13 lat				
<u>Masa ciała dziecka</u>	<u>Liczba miarek</u>		<u>Ile należy podawać w jednej dawce (w gramach)</u>	
	<u>Niebieska miarka</u> (5 g)	<u>Biała miarka</u> (1 g)		
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
ponad 22 kg	5		-	25 g

Tabela 3

Dawkowanie trzy razy na dobę u dzieci w wieku od 3 do 13 lat				
<u>Masa ciała dziecka</u>	<u>Liczba miarek</u>		<u>Ile należy podawać w jednej dawce (w gramach)</u>	
	<u>Niebieska miarka</u> (5 g)	<u>Biała miarka</u> (1 g)		
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
ponad 22 kg	3			15 g

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viracept

Jeśli zostanie przyjęta większa, niż zalecono dawka leku Viracept, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie lub należy niezwłocznie zgłosić się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Wśród innych objawów, bardzo duże dawki leku Viracept mogą spowodować zaburzenia czynności serca.

Pominięcie przyjęcia leku Viracept

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć ją tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni.

- Jeżeli jednakże zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki leku, należy opuścić pominiętą dawkę.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Viracept

Nie należy przerywać stosowania leku bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem prowadzącym. Każdego dnia należy przyjmować wszystkie dawki o odpowiedniej porze. Pomaga to w jak najlepszym działaniu leku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Viracept może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Reakcje uczuleniowe.** Objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu, gorączkę, świąd, obrzęk twarzy i wysypki skórne, które czasami mogą tworzyć pęcherze.
- **Zwiększone krwawienie w przypadku występowania hemofilii.** Jeśli u pacjenta występuje hemofilia typu A lub B, w rzadkich przypadkach może nasilać się krwawienie.
- **Schorzenia kości (martwica kości)** Objawy mogą obejmować sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. U niektórych pacjentów poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości).
- **Zakażenie.** U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV, u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw zakażeniu HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z powyższych działań, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić, wymagające omówienia z lekarzem

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z działań niepożądanych znajdujących się na tej liście lub zaobserwowania jakichkolwiek działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 na 10 osób):

- Biegunka.

Często (występujące rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- Wysypka.
- Wiatry.
- Nudności.
- Niska liczba pewnego rodzaju krwinek białych, które biorą udział w zwalczaniu zakażeń (neutrofilów).
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby i mięśni.

Niezbyt często (występujące rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- Wymioty.
- Zapalenie trzustki. Objawy obejmują silny ból w okolicy żołądka promieniujący do pleców.
- Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może spowodować zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej, powodujące zmiany sylwetki ciała. Mogą one obejmować zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w kończynach dolnych, górnych i twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej (brzuchu) i innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi i nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku („kark bawoli”). Przyczyny tego zjawiska oraz jego długoterminowy wpływ na stan zdrowia nie zostały dotąd poznane.

Rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 1000 osób):

- Zażółcenie skóry lub oczu. Może to być objawem problemów z wątrobą, takich jak zapalenie wątroby lub żółtaczką.
- Ciężka postać wysypki (rumień wielopostaciowy).
- Obrzęk brzucha (jamy brzusznej).
- Wysokie stężenie glukozy we krwi (cukrzyca) lub nasilenie cukrzycy.

- Rzadko obserwowano bóle, tklivość lub osłabienie mięśni, szczególnie w przypadku skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, w tym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydów. W rzadkich przypadkach wspomniane zaburzenia mięśniowe były poważne i spowodowane rozpadem mięśni (rabdomiolizą).

Inne działania niepożądane, które również były obserwowane:

- Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może również powodować zwiększenie stężenia kwasu mlekowego i glukozy we krwi, hiperlipidemię (zwiększone stężenia tłuszczów we krwi) oraz insulinooporność.
- Mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość).
- Choroba płuc (zapalenie płuc).
- U pacjentów otrzymujących ten lek lub inny inhibitor proteazy obserwowano przypadki cukrzycy lub zwiększenia stężenia glukozy we krwi.

Działania niepożądane u dzieci

Około 400 dzieci (w wieku od 0 do 13 lat) otrzymywało Viracept w badaniach klinicznych. Działania niepożądane obserwowane u dzieci są podobne do obserwowanych u osób dorosłych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci jest biegunka. Działania niepożądane tylko w rzadkich przypadkach zmuszały do przerwania przyjmowania leku Viracept.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VIRACEPT

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
- Zmieszany roztwór może być przechowywany przez nie dłużej 6 godzin w lodówce.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Viracept

- Substancją czynną leku Viracept jest nelfinawir. Jeden gram proszku doustnego zawiera ilość mezylanu nelfinawiru odpowiadającą 50 mg nelfinawiru.
- Ponadto lek zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, maltodekstrynę, dwuzasadowy fosforan potasu, krospowidon, hypromelozę, aspartam (E951), palmitynian sacharozy oraz naturalne i sztuczne substancje smakowe.

Jak wygląda lek Viracept i co zawiera opakowanie

Viracept 50 mg/g proszek doustny jest białym lub białawym proszkiem. Dostarczany jest w plastikowych butelkach wyposażonych w plastikowe nakrętki z systemem uniemożliwiającym otworzenie butelki przez dzieci. Każda butelka zawiera 144 gramy proszku. Do butelki dołączona jest 1-gramowa miarka (biała) i 5-gramowa miarka (niebieska).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 46 40 50 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki: Wrzesień 2011

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

VIRACEPT 250 mg tabletki powlekane Nelfinawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych nasili się lub stanie dokuczliwy lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Viracept i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Viracept
3. Jak stosować Viracept
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Viracept
6. Inne informacje

1. CO TO JEST VIRACEPT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest Viracept

Viracept zawiera lek zwany nelfinawir, który jest "inhibitorem proteazy". Należy on do grupy leków "przeciwwirusowych".

W jakim celu stosuje się Viracept

Viracept jest stosowany z innymi lekami przeciwwirusowymi w celu:

- Działania przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV). Pomaga on zmniejszyć liczbę cząsteczek HIV we krwi.
- Zwiększenia liczby pewnych komórek krwi, które pomagają w zwalczaniu zakażeń. Nazywają się one limfocytami CD4. Ich liczba jest szczególnie zmniejszona w przypadku zakażenia HIV. Może to prowadzić do zwiększonego ryzyka różnorodnych zakażeń.

Viracept nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV. Nadal mogą występować zakażenia lub inne choroby spowodowane zakażeniem HIV. Leczenie lekiem Viracept nie powstrzymuje przed przekazywaniem HIV innym osobom przez kontakt z krwią lub kontakt seksualny. Z tego powodu podczas przyjmowania leku Viracept należy zachowywać stosowne środki ostrożności, aby uniknąć przekazaniu wirusa innym osobom.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU VIRACEPT

Kiedy nie stosować leku Viracept

- jeśli pacjent ma uczulenie na nelfinawir lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6 "Inne informacje")
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych w pierwszej części punktu 2 "Stosowanie innych leków", "Nie należy stosować leku Viracept".

Nie należy przyjmować leku Viracept, jeśli występuje którakolwiek z powyższych sytuacji.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Viracept

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli:

- U pacjenta występują choroby nerek.
- U pacjenta występuje duże stężenie cukru we krwi (cukrzyca).
- U pacjenta występuje rzadka przekazywana rodzinnie choroba krwi zwana "hemofilią".
- U pacjenta występuje choroba wątroby spowodowana przez wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz prowadzący może chcieć przeprowadzać regularne badania krwi.

Jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z powyższych sytuacji lub brak jest co do tego pewności, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept.

Pacjenci z chorobami wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących leki przeciwwirusowe występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby. U pacjentów tych może być konieczne przeprowadzenie badań oceniających czynność wątroby. Należy poinformować lekarza o współistniejącej lub przebytej chorobie wątroby.

Tkanka tłuszczowa

Skojarzone leczenie przeciwwirusowe może powodować zmiany kształtu ciała spowodowane zmianami rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Mogą one obejmować zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w kończynach dolnych, górnych i twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej (brzuchu) i innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi i nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku ("kark bawoli"). Przyczyny tego zjawiska oraz jego długoterminowy wpływ na stan zdrowia nie zostały dotąd poznane. W przypadku zaobserwowania zmian w obrębie tkanki tłuszczowej należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Objawy wcześniej przebytych zakażeń

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw zakażeniu HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakażenia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Schorzenia kości (martwica kości)

U niektórych pacjentów poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek z tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty i leków ziołowych. Jest to konieczne, ponieważ Viracept może wpływać na sposób działania innych leków. Również pewne leki mogą wpływać na sposób działania leku Viracept.

Nie należy przyjmować leku Viracept i należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie w przypadku przyjmowania któregokolwiek z poniższych leków:

- Leki zawierające pochodne sporyszu, takie jak kabergolina, ergotamina lub lisuryd (stosowane w chorobie Parkinsona lub migrenie)
- Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (stosowane w depresji lub w celu poprawienia nastroju)

- Ryfampicyna (stosowana do leczenia gruźlicy)
- Terfenadyna lub astemizol (stosowane w leczeniu uczuleń)
- Pimozyd (stosowany w problemach psychicznych)
- Amiodaron lub chinidyna (stosowane w niemiarowej czynności serca)
- Fenobarbital lub karbamazepina (stosowane w leczeniu padaczki)
- Triazolam lub midazolam przyjmowane doustnie (stosowane w leczeniu lęku lub nasennie)
- Cyzapryd (stosowany w zgadze lub chorobach układu trawiennego)
- Omeprazol (stosowany w owrzodzeniu żołądka i jelit)
- Alfuzosyna (stosowana w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego)
- Syldenafil (stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego płucnego)

Nie należy stosować leku Viracept i należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie, jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z tych sytuacji. W razie braku pewności, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie w przypadku przyjmowania któregokolwiek z poniższych leków:

- Jakikolwiek inny lek stosowany w zakażeniu HIV, taki jak rytonawir, indynawir, sakwinawir, delawirdyna, amprenawir, efawirenz lub newirapina
- Doustne leki antykoncepcyjne (tabletki). Viracept może zahamować działanie tabletek antykoncepcyjnych, więc konieczne jest stosowanie innych metod antykoncepcji (takich jak prezerwatywy) podczas przyjmowania leku Viracept.
- Leki blokujące kanał wapniowy, takie jak beprydyl (stosowane w chorobach serca)
- Leki immunosupresyjne, takie jak takrolimus lub cyklosporyna
- Leki zmniejszające wytwarzanie kwasu w żołądku, takie jak lanzoprazol
- Flutykazon (stosowany w katarze siennym)
- Fenytoina (stosowana w padaczce)
- Metadon (stosowany w uzależnieniu od narkotyków)
- Syldenafil (stosowany w celu lub podtrzymania wzwodu)
- Tadalafil (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lub w celu uzyskania lub podtrzymania wzwodu)
- Wardenafil (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lub w celu uzyskania lub podtrzymania wzwodu)
- Ketokonazol, itraconazol lub flukonazol (stosowane w zakażeniach grzybiczych)
- Ryfabutyna, erytromycyna lub klarytromycyna (stosowane w zakażeniach bakteryjnych)
- Midazolam podawany we wstrzyknięciach lub diazepam (stosowane w leczeniu lęku lub nasennie)
- Fluoksetyna, paroksetyna, imipramina, amitryptylina lub trazodon (stosowane w depresji)
- Symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna lub rozuwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
- Salmeterol (stosowany w leczeniu astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP))
- Warfaryna (stosowana, stosowana w celu zmniejszenia ryzyka tworzenia się zakrzepów krwi w organizmie)
- Kolchicyna (stosowana w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej lub gorączki śródziemnomorskiej)
- Bozentan (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)

Jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z tych sytuacji lub brak jest co do tego pewności, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Viracept.

Stosowanie leku Viracept z jedzeniem i piciem

Lek Viracept należy przyjmować z posiłkiem. Pomaga to organizmowi w najlepszym wykorzystaniu leku.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

- Pacjentki w ciąży lub planujące zajście w ciążę powinny to omówić z lekarzem prowadzącym zanim rozpoczną przyjmowanie leku Viracept.
- Podczas przyjmowania leku Viracept nie wolno karmić piersią, ponieważ wirus HIV może zostać przeniesiony na dziecko.
- Viracept może zahamować działanie leków antykoncepcyjnych (tabletek), więc konieczne jest stosowanie innych metod antykoncepcji (np. prezerwatyw) kiedy przyjmowany jest lek Viracept.
- Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby Viracept wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ VIRACEPT

Viracept należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowaną dawkę opisano poniżej. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji, aby uzyskać maksymalne korzyści ze stosowania leku Viracept.

Lek Viracept tabletki należy stosować doustnie. Tabletki należy połykać w całości, podczas posiłku. Dorośli i dzieci, którzy nie są w stanie połykać tabletek, mogą je rozpuścić w wodzie i przyjąć w następujący sposób:

- Należy włożyć tabletki do połowy szklanki wody i zamieszać łyżeczką.
- Po rozpuszczeniu tabletki, należy starannie wymieszać mętny, niebieskawy płyn i natychmiast go wypić.
- Następnie szklankę z resztkami leku należy ponownie opłukać połową szklanki wody i wypić pozostałość, aby zapewnić dostarczenie całej dawki leku.

Nie zaleca się przyjmowania kwaśnych pokarmów lub soków (np. soku pomarańczowego lub soku czy kompotu jabłkowego) z lekiem Viracept, ponieważ połączenie to może powodować gorzki smak.

Można także, zamiast tabletek przyjąć lek Viracept proszek doustny 50 mg/g. W razie chęci przyjmowania proszku zamiast tabletek, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania leku Viracept proszek doustny 50 mg/g.

Przyjmowanie leku

- **Lek Viracept należy przyjmować z posiłkiem. Pomaga to organizmowi w najlepszym wykorzystaniu leku.**
- Każdego dnia należy przyjmować wszystkie dawki o odpowiedniej porze. Pomaga to w jak najlepszym działaniu leku.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem prowadzącym.

Jaką dawkę leku należy przyjąć

Dorośli i dzieci starsze niż 13 lat

Lek Viracept tabletki może być przyjmowany dwa albo trzy razy na dobę z posiłkiem. Tabela 1 poniżej przedstawia zwykle stosowane dawki.

Tabela 1

Dawka, jaka powinna być przyjmowana przez dorosłych i dzieci starsze niż 13 lat		
Jak często przyjmować lek	Liczba tabletek	Ilość leku przyjmowana w jednej dawce (w miligramach)
Dwa razy na dobę	5	1250 mg
Trzy razy na dobę	3	750 mg

Dzieci w wieku od 3 do 13 lat

Dla dzieci w wieku od 3 do 13 lat, zalecana dawka leku Viracept tabletki zależna jest od ich masy ciała. Należy uważnie obserwować zwiększenie masy ciała dziecka, aby zapewnić przyjęcie odpowiedniej całkowitej dawki dobowej leku.

- Jeśli dziecko waży 18 kg lub więcej, tabletki można podawać dwa albo trzy razy na dobę.
- Jeśli dziecko waży 18 kg lub mniej, tabletki należy podawać trzy razy na dobę.

Różne sposoby dawkowania przedstawione są w oddzielnych tabelach poniżej.

Tabela 2: jeśli lek podawany jest **dwa razy na dobę** (dla dzieci ważących 18 kg lub więcej), należy za każdym razem podawać 50-55 mg nelfinawiru na każdy kilogram masy ciała.

Tabela 3: jeśli lek podawany jest **trzy razy na dobę**, należy za każdym razem podawać 25-35 mg nelfinawiru na każdy kilogram masy ciała, **z wyjątkiem dzieci ważących pomiędzy 10,5-12 kg, 12-14 kg i 18-22 kg**. Dzieci te otrzymają podczas każdego posiłku różną liczbę tabletek. Tabela pokazuje także zalecaną całkowitą liczbę tabletek leku Viracept podawaną codziennie dzieciom w zależności od ich masy ciała.

Tabela 2

Dawkowanie dwa razy na dobę u dzieci w wieku od 3 do 13 lat, które ważą więcej niż 18 kg	
<u>Masa ciała dziecka</u>	Liczba tabletek
18 do 22 kg	4
powyżej 22 kg	5

Tabela 3

Dawka, jaką należy podawać trzy razy na dobę dzieciom w wieku od 3 do 13 lat, które ważą więcej niż 7,5 kg				
<u>Masa ciała dziecka</u>	Zalecana liczba tabletek podczas każdego z posiłków			Całkowita liczba tabletek na dobę
	Liczba tabletek podczas śniadania	Liczba tabletek podczas obiadu	Liczba tabletek podczas kolacji	
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
powyżej 22 kg	3	3	3	9

* Dzieci o tej masie ciała otrzymają nierówną liczbę tabletek w ciągu doby. Lekarz powinien monitorować liczbę cząsteczek wirusa HIV i liczbę białych komórek krwi CD4 we krwi dziecka, aby upewnić się, że lek działa jak najskuteczniej.

Bardzo ważne jest przyjmowanie odpowiedniej liczby tabletek na każdą dawkę. Należy obserwować dziecko, aby upewnić się, że przyjmuje zalecaną dla masy ciała liczbę tabletek na każdą dawkę z posiłkiem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Viracept

Jeśli zostanie przyjęta większa, niż zalecono dawka leku Viracept, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie lub należy niezwłocznie zgłosić do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Wśród innych objawów, bardzo duże dawki leku Viracept mogą spowodować zaburzenia czynności serca.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Viracept

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć ją tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni.

- Jeżeli jednakże zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki leku, należy opuścić pominiętą dawkę.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Viracept

Nie należy przerywać stosowania leku bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem prowadzącym. Każdego dnia należy przyjmować wszystkie dawki o odpowiedniej porze. Pomaga to w jak najlepszym działaniu leku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Viracept może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Reakcje uczuleniowe.** Objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu, gorączkę, świąd, obrzęk twarzy i wysypki skórne, które czasami mogą tworzyć pęcherze.
- **Zwiększone krwawienie w przypadku występowania hemofilii.** Jeśli u pacjenta występuje hemofilia typu A lub B, w rzadkich przypadkach może nasilać się krwawienie.
- **Schorzenia kości (martwica kości)** Objawy mogą obejmować sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. U niektórych pacjentów poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości).
- **Zakażenie.** U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV, u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw zakażeniu HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z powyższych działań, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić, wymagające omówienia z lekarzem

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z działań niepożądanych znajdujących się na tej liście lub zaobserwowania jakichkolwiek działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 na 10 osób):

- Biegunka.

Często (występujące rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- Wysypka.
- Wiatry.

- Nudności.
- Niska liczba pewnego rodzaju krwinek białych, które biorą udział w zwalczaniu zakażeń (neutrofilów).
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby i mięśni.

Niezbyt często (występujące rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- Wymioty.
- Zapalenie trzustki. Objawy obejmują silny ból w okolicy żołądka promieniujący do pleców.
- Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może spowodować zmiany w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej, powodujące zmiany sylwetki ciała. Mogą one obejmować zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w kończynach dolnych, górnych i twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej (brzuchu) i innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi i nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku („kark bawoli”). Przyczyny tego zjawiska oraz jego długoterminowy wpływ na stan zdrowia nie zostały dotąd poznane.

Rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 1000 osób):

- Zażółcenie skóry lub oczu. Może to być objawem problemów z wątrobą, takich jak zapalenie wątroby lub żółtaczką.
- Ciężka postać wysypki (rumień wielopostaciowy).
- Obrzęk brzucha (jamy brzusznej).
- Wysokie stężenie glukozy we krwi (cukrzyca) lub nasilenie cukrzycy.
- Rzadko obserwowano bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni, szczególnie w przypadku skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, w tym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydów. W rzadkich przypadkach wspomniane zaburzenia mięśniowe były poważne i spowodowane rozpadem mięśni (rabdomiolizą).

Inne działania niepożądane, które również były obserwowane:

- Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może również powodować zwiększenie stężenia kwasu mlekowego i glukozy we krwi, hiperlipidemię (zwiększone stężenia tłuszczów we krwi) oraz insulinooporność.
- Mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość).
- Choroba płuc (zapalenie płuc).
- U pacjentów otrzymujących ten lek lub inny inhibitor proteazy obserwowano przypadki cukrzycy lub zwiększenia stężenia glukozy we krwi.

Działania niepożądane u dzieci

Około 400 dzieci (w wieku od 0 do 13 lat) otrzymywało Viracept w badaniach klinicznych. Działania niepożądane obserwowane u dzieci są podobne do obserwowanych u osób dorosłych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci jest biegunka. Działania niepożądane tylko w rzadkich przypadkach zmuszały do przerwania przyjmowania leku Viracept.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VIRACEPT

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Viracept

- Substancją czynną leku Viracept jest nelfinawir. Każda tabletkę zawiera 250 mg nelfinawiru.
- Ponadto lek zawiera: krzemian wapnia, krospowidon, stearynian magnezu, indygojarmin (E132) jako proszek, hypromelozę, trójoctan glicerolu.

Jak wygląda lek Viracept i co zawiera opakowanie

Viracept tabletki powlekane jest dostarczany w plastikowych butelkach z systemem uniemożliwiającym otworzenie butelki przez dzieci. Każda butelka zawiera 270 lub 300 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 46 40 50 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

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

Data zatwierdzenia ulotki: Wrzesień 2011

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.