

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Flasken indeholder 144 g oralt pulver. Hvert gram oralt pulver indeholder nelfinavirmesilat svarende til 50 mg nelfinavir.

Hjælpestoffer:

- indeholder saccharosepalmitat: 10,0 mg pr. gram oralt pulver. 10,0 mg saccharosepalmitat, hvilket er en ester, svarer teoretisk til maksimalt 5,9 mg saccharose, når det er fuldt hydrolyseret.
- Indeholder aspartam (E951): 20,0 mg aspartam pr. gram oralt pulver.
- Indeholder kalium: 50,0 mg dikaliumphosphat svarende til 22,5 mg kalium pr. gram oralt pulver.

Se pkt. 4.4

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oralt pulver.

Hvidt til off-white amorft pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VIRACEPT er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af voksne, unge og børn over 3 år, der er smittet med human immunodefek virus (hiv-1).

Hos patienter, som tidligere har været behandlet med proteasehæmmere (PI), bør valget af nelfinavir baseres på individuel viral resistenstestning og resultatet af tidligere behandling.

Se pkt. 5.1

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med VIRACEPT skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

VIRACEPT administreres oralt og bør altid indtages sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

Patienter over 13 år: VIRACEPT 250 mg tabletter anbefales til voksne og større børn (se produktresumé for VIRACEPT 250 mg tabletter). Den anbefalede dosis af VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver er **1250 mg to gange daglig (BID) eller 750 mg tre gange daglig (TID)** til patienter, som ikke kan tage tabletter. Alle patienter, der er ældre end 13 år, bør indtage **enten** 5 strøgede skefulde af den blå måleske på 5 gram to gange daglig **eller** 3 strøgede skefulde af den blå måleske på 5 gram 3 gange daglig. Effekten af et BID-regime (to gange daglig), sammenlignet med et TID-regime (3 gange daglig), er primært undersøgt hos patienter, som ikke tidligere har fået proteasehæmmere (se pkt. 5.1).

Patienter mellem 3 og 13 år: Den anbefalede initiale dosis til børn er **50-55 mg/kg per dosis to gange daglig** eller **25-35 mg/kg per dosis tre gange daglig**. Til børn, som kan tage tabletter, kan der gives VIRACEPT-tabletter i stedet for oralt pulver (se produktresumé for VIRACEPT-tabletter).

Den anbefalede dosis af VIRACEPT oralt pulver til **indgivelse to gange daglig til børn mellem 3 og 13 år ved anvendelse af en kombination af både den hvide 1 grams måleske og den blå 5 grams måleske** fremgår af følgende tabel. Lægen bør råde patienten til at anvende håndtaget af den ene måleske til at fjerne overskydende oralt pulver for at få en strøget måleske.

Dosis, som gives to gange daglig til børn i alderen 3 til 13 år				
<u>Patientens legemsvægt i kg</u>	<u>Blå måleske</u> 5 gram		<u>Hvid måleske</u> 1 gram	<u>Total mængde pulver pr. dosis</u>
7,5 til 8,5 kg	1	plus	3	8 g
8,5 til 10,5 kg	2		-	10 g
10,5 til 12 kg	2	plus	2	12 g
12 til 14 kg	2	plus	4	14 g
14 til 16 kg	3	plus	1	16 g
16 til 18 kg	3	plus	3	18 g
18 til 22 kg	4	plus	1	21 g
over 22 kg	5		-	25 g

Den anbefalede dosis af VIRACEPT oralt pulver til indgivelse **tre gange daglig til børn mellem 3 og 13 år ved anvendelse af en kombination af både den hvide 1 grams måleske og den blå 5 grams måleske** fremgår af følgende tabel. Lægen bør råde patienten til at anvende håndtaget af den ene måleske til at fjerne overskydende oralt pulver for at få en strøget måleske.

Dosis, som gives tre gange daglig til børn i alderen 3 til 13 år				
<u>Patientens legemsvægt i kg</u>	<u>Blå måleske</u> 5 gram		<u>Hvid måleske</u> 1 gram	<u>Total mængde pulver pr. dosis</u>
7,5 til 8,5 kg	1			5 g
8,5 til 10,5 kg	1	plus	1	6 g
10,5 til 12 kg	1	plus	2	7 g
12 til 14 kg	1	plus	3	8 g
14 til 16 kg	2			10 g
16 til 18 kg	2	plus	1	11 g
18 til 22 kg	2	plus	3	13 g
over 22 kg	3			15 g

Det orale pulver kan blandes med lidt vand, mælk, modermælksersstatning, soja-modermælksersstatning, sojamælk, kosttilskud eller budding. Når det er blandet, skal hele blandingen indtages for at få den fulde dosis. Hvis blandingen ikke indtages med det samme, skal den opbevares i køleskab, men opbevaringstiden må ikke overstige 6 timer. Det anbefales ikke at bruge syreholdig føde eller juice (som f.eks. appelsinjuice, æblejuice eller æblemos) i kombination med VIRACEPT, idet kombinationen kan give en bitter smag. VIRACEPT oralt pulver bør ikke rekonstitueres med vand i dets originale beholder.

Nedsat nyre- og leverfunktion: Der findes ingen data specifikt for hiv-positive patienter med nyreinsufficiens, og der kan derfor ikke gives specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 4.4). Nelfinavir omsættes og elimineres hovedsageligt i leveren. Der findes ingen specifikke data for patienter med leverinsufficiens, og der kan derfor ikke gives specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved administration af VIRACEPT til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administration med lægemidler med snævre terapeutiske vinduer, og som er substrater for CYP3A4 [f.eks. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, quinidin, pimozid, triazolam, oralt administreret midazolam (se pkt. 4.5 vedrørende forsigtighedsregler ved parenteral administreret midazolam), sekalealkaloider, lovastatin og simvastatin, alfuzosin samt sildenafil ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.5 vedrørende anvendelse af sildenafil og andre PDE-5-hæmmere til patienter med erektil dysfunktion)].

Potente induktorer af CYP3A (f.eks. rifampicin, phenobarbital og carbamazepin) kan reducere nelfinavirs plasmakoncentrationer.

Samtidig administration med rifampicin er kontraindiceret på grund af formodnet eksponering for nelfinavir.

Læger bør ikke bruge potente CYP3A4-induktorer i kombination med VIRACEPT, og bør overveje at bruge alternativer, hvis en patient får VIRACEPT (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), må ikke anvendes under behandling med nelfinavir på grund af risiko for nedsat plasmakoncentration og nedsat klinisk effekt af nelfinavir (se pkt. 4.5).

VIRACEPT bør ikke administreres samtidig med omeprazol på grund af nedsat eksponering af nelfinavir og nelfinavirs aktive metabolit M8 (ter-butyl hydroxynelfinavir). Dette kan medføre et tab af virologisk respons og mulig resistens over for VIRACEPT (se pkt. 4.5.)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne skal instrueres om at VIRACEPT ikke helbreder en hiv-infektion, at de fortsat kan få infektioner eller andre sygdomme, som er relateret til hiv-sygdommen samt at det ikke er vist at VIRACEPT nedsætter risikoen for overførsel af hiv-sygdommen ved seksuel kontakt eller smittet blod.

Immun reaktiveringsyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Lever sygdom: Sikkerheden og effekten af nelfinavir er ikke efterprøvet hos patienter med betydelige tilgrundliggende leversygdomme. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som bliver behandlet med antiretroviral kombinationsterapi, har en øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverkomplikationer. Ved samtidig behandling med antiretroviral behandling for hepatitis B eller C, henvises også til produktresuméerne for disse produkter.

Patienter med allerede kendt leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatitis, har en øget frekvens af leverfunktionsabnormaliteter i forbindelse med antiretroviral kombinationsterapi og bør monitoreres i henhold til standardpraksis. Hvis det hos disse patienter kan påvises, at leversygdommen forværres, bør det overvejes at afbryde eller stoppe behandlingen. Anvendelse af nelfinavir hos patienter med

moderat nedsat leverfunktion har ikke været undersøgt. Der bør i mangel på sådanne studier udvises forsigtighed, idet stigninger i nelfinavirniveauer og/eller stigninger i lever-enzymmer kan forekomme. Patienter med nedsat leverfunktion bør ikke gives colchicin sammen med VIRACEPT.

Osteonekrose: Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Dog anses ætiologien for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Nedsat nyrefunktion: Det er usandsynligt at nelfinavir vil fjernes signifikant ved hæmodialyse eller peritoneal dialyse, da nelfinavir i høj grad er bundet til plasmaproteiner. Der er derfor ikke behov for særlige sikkerhedsforanstaltninger eller dosisjustering hos disse patienter. Patienter med nedsat nyrefunktion bør ikke gives colchicin sammen med VIRACEPT.

Diabetes mellitus og hyperglykæmi: For patienter i behandling med proteasehæmmere er der rapporteret nye tilfælde af diabetes mellitus, hyperglykæmi eller eksacerbation af eksisterende diabetes mellitus. Hos nogle af disse patienter var hyperglykæmien af svær grad, og i nogle tilfælde var hyperglykæmien associeret med ketoacidose. Mange patienter havde svære medicinske tilstande, som for nogles vedkommende nødvendiggjorde behandling med lægemidler, der er sat i forbindelse med udvikling af diabetes eller hyperglykæmi.

Patienter med hæmofili: For patienter med hæmofili type A og B, som er under behandling med proteasehæmmere, er der rapporteret øget blødning, herunder spontane hudblødninger og ledblødninger. Til nogle patienter blev der yderligere givet faktor VIII. Hvis behandlingen havde været seponeret, blev behandling med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget i mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde. Det er muligt at der er en årsagssammenhæng, selvom virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Bløderpatienter bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Lipodystrofi: Antiretroviral kombinationsbehandling er blevet associeret med omfordeling af kropsfedt (erhvervet lipodystrofi) hos patienter med hiv. Langtidskonsekvenserne heraf er på nuværende tidspunkt ukendte. Kendskabet til virkningsmekanismen er ufuldstændigt. Det er blevet antaget, at der er en forbindelse mellem visceral lipomatose og PI samt mellem lipoatrofi og nukleosid reverse transskriptasehæmmere (NRTI). En højere risiko for lipodystrofi er blevet sat i forbindelse med individuelle faktorer, såsom højere alder og med lægemiddelrelaterede faktorer, såsom længere antiretroviral behandlingstid og ledsagende metaboliske forstyrrelser. Klinisk undersøgelse bør inkludere evaluering af fysiske tegn på omfordeling af fedt. Måling af fastende serumlipider og blodglukose bør overvejes. Lipidsygdomme skal behandles i henhold til klinisk praksis (se pkt. 4.8).

PDE-5-hæmmere: Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordination af sildenafil, tadalafil eller vardenafil til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, som får VIRACEPT. Samtidig administration af VIRACEPT og disse lægemidler forventes at øge deres plasmakoncentration, hvilket kan resultere i relaterede bivirkninger såsom hypotension, synkope, synsforstyrrelser og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Samtidig brug af VIRACEPT og sildenafil ordineret til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner): Der kan forekomme interaktion mellem HMG-CoA-reduktasehæmmere og proteasehæmmere og derved øget risiko for myopati, herunder rabdomyolyse. Samtidig anvendelse af proteasehæmmere og lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan muligvis også interferere med proteasehæmmere og bør derfor anvendes med forsigtighed.

Hjælpstoffer: VIRACEPT oralt pulver indeholder aspartam (E951) som sødemiddel. Aspartam er en phenylalaninkilde og kan være skadelig for patienter med phenylketonuri. VIRACEPT oralt pulver indeholder kalium.

VIRACEPT oralt pulver indeholder også saccharose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel. Se pkt. 2 og 6.1 for yderligere information vedrørende hjælpestoffer.

Samtidig administration af salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinationen kan medføre øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nelfinavir bliver hovedsageligt metaboliseret via cytokrom P450 isoenzymerne CYP3A4 og CYP2C19 (se pkt. 5.2). Nelfinavir er også en hæmmer af CYP3A4. Baseret på *in vitro* data er det usandsynligt, at nelfinavir hæmmer andre cytokrom P450 isoformer ved koncentrationer inden for det terapeutiske område.

Kombination med andre lægemidler: Der skal udvises forsigtighed, når VIRACEPT administreres samtidig med stoffer, som er induktorer eller hæmmere og/eller substrater for CYP3A4. Disse kombinationer kan kræve dosisjusteringer (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Substrater for CYP3A4: Samtidig administration er kontraindiceret med følgende forbindelser, som er substrater for CYP3A4, og som har et snævert terapeutisk indeks: Terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, quinidin, sekalealkaloider, pimozid, oral midazolam, triazolam, alfuzosin samt sildenafil, ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af en proteasehæmmer med sildenafil forventes at øge sildenafilkoncentrationen i betydelig grad og kan resultere i en øgning af sildenafilrelaterede bivirkninger, inklusive hypotension, synsforstyrrelser og priapisme.

For andre substrater for CYP3A4 kan dosisreduktion være nødvendig, eller alternativer bør overvejes (tabel 1).

Samtidig administration af nelfinavir og fluticasonpropionat kan øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Overvej alternativer, der ikke metaboliseres af CYP3A4, såsom beclomethason. Samtidig brug af trazodon og nelfinavir kan øge plasmakoncentrationen af trazodon, og en lavere dosis af trazodon bør overvejes.

Samtidig administration af nelfinavir og simvastatin eller lovastatin kan resultere i signifikante stigninger i plasmakoncentrationerne af simvastatin og lovastatin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Overvej alternativer, der ikke er substrater for CYP3A4, såsom pravastatin og fluvastatin. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan muligvis også interferere med proteasehæmmere og bør derfor anvendes med forsigtighed.

Samtidig administration af salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinationen kan medføre øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.

Samtidig administration af warfarin og VIRACEPT kan påvirke plasmakoncentrationen af warfarin. Det anbefales, at international normaliseret ratio (INR) monitoreres omhyggeligt under behandling med VIRACEPT, især i starten af behandlingen.

Metaboliske enzyminduktorer: Potente induktorer af CYP3A4 (f.eks. rifampicin, phenobarbital og carbamazepin) kan reducere nelfinavirs plasmakoncentration, og derfor er samtidig brug kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af andre forbindelser, som inducerer CYP3A4.

Plasmakoncentrationen af midazolam forventes at være signifikant højere, når midazolam gives oralt, og midazolam bør derfor ikke administreres oralt samtidig med nelfinavir. Parenteralt midazolam bør administreres samtidig med nelfinavir på en intensivafdeling for at sikre tæt klinisk overvågning. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, hvis der administreres mere end en enkelt dosis (tabel 1).

Metaboliske enzymhæmmere: Samtidig administration af nelfinavir og CYP2C19 hæmmere (f.eks. fluconazol, fluoxetin, paroxetin, lansoprazol, imipramin, amitriptylin og diazepam) kan forventes at reducere omsætningen af nelfinavir til dets aktive hovedmetabolit M8 (*tert-butyl* hydroxynelfinavir), med ledsagende stigning i plasmakoncentrationen af nelfinavir (se pkt. 5.2). Begrænsede kliniske data fra patienter, der behandles med et eller flere af disse produkter og nelfinavir, indikerede at klinisk signifikant virkning på sikkerhed og effekt ikke forventes. Dog kan en sådan virkning ikke med sikkerhed udelukkes.

Nelfinavirs interaktioner med udvalgte forbindelser er anført i tabel 1, som beskriver nelfinavirs indvirkning på farmakokinetikken af de samtidigt administrerede stoffer og indvirkningen af andre lægemidler på nelfinavirs farmakokinetik.

Tabel 1: Interaktioner og dosis anbefalinger med andre lægemidler

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NRTIs)</i>		
		Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem nelfinavir og nukleosidanaloger. For øjeblikket er der ikke påvist utilstrækkelig virkning af zidovudin i centralnervesystemet, som kan sættes i forbindelse med den beskedne reducere i zidovudins plasmakoncentrationer, når det administreres sammen med nelfinavir. Da det anbefales, at didanosin indgives på tom mave, bør VIRACEPT administreres (med et måltid) én time efter eller mere end to timer før didanosin.
<i>Proteasehæmmere</i>		
Ritonavir 500 mg enkeltdosis (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig i 6 dage)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne
Ritonavir 500 mg 2 gange daglig, 3 doser (nelfinavir 750 mg enkeltdosis)	Ritonavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne
Ritonavir 100 mg eller 200 mg 2 gange daglig (nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig administreret om morgen)	Ritonavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 20 % M8 metabolit AUC ↑ 74 %	Der var ikke signifikant forskel mellem de påvirkninger de lave doser af ritonavir (hverken 100 eller 200 mg 2 gange daglig) havde på nelfinavir og M8's AUC. Den kliniske betydning af dette fund er ikke fastslået.
Ritonavir 100 mg eller 200 mg 2 gange daglig (nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig administreret om aften)	Ritonavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metabolit AUC ↑ 86 %	
Indinavir 800 mg enkeltdosis (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig i 7 dage)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir C _{max} ↔ Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt	Sikkerheden ved kombinationen indinavir og nelfinavir er ikke fastlagt
Indinavir 800 mg hver 8. time i 7 dage (nelfinavir 750 mg enkeltdosis)	Indinavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 83 %	

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Saquinavir 1200 mg enkeltdosis (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig i 4 dage) Saquinavir 1200 mg 3 gange daglig (nelfinavir 750 mg enkeltdosis)	Saquinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt Saquinavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg 3 gange daglig (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne
Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne
Delavirdin 400 mg 3 gange daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Sikkerheden ved kombinationen er ikke fastlagt. Kombinationen anbefales ikke.
Nevirapin		Dosisjustering er ikke nødvendig når nevirapin administreres sammen med nelfinavir.
Antiinfektive lægemidler		
Rifabutin 300 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Det er nødvendigt at nedsætte dosering af rifabutin til 150 mg 1 gang daglig, når det indgives sammen med nelfinavir 750 mg 3 gange daglig eller 1250 mg 2 gange daglig.
Rifabutin 150 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Det er nødvendigt at nedsætte dosering af rifabutin til 150 mg 1 gang daglig, når det indgives sammen med nelfinavir 750 mg 3 gange daglig eller 1250 mg 2 gange daglig.
Rifampicin 600 mg 1 gang daglig i 7 dage (Nelfinavir 750 mg hver 8 time i 5-6 dage)	Rifampicin koncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Samtidig brug af rifampicin og nelfinavir er kontraindiceret
Ketoconazol	Ketoconazol koncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Samtidig administration af nelfinavir og en kraftig CYP3A-hæmmer, ketoconazol, resulterede i en 35 % stigning i nelfinavirs plasma AUC. Disse ændringerne i nelfinavir-koncentrationerne anses ikke for at være klinisk signifikante og dosisjustering er ikke nødvendig når ketoconazol og nelfinavir administreres samtidig.

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Orale kontrceptiva		
17 α -ethinylestradiol 35 μ g 1 gang daglig i 15 dage (Nelfinavir 750 mg hver 8. time i 7 dage)	Ethinylestradiol AUC \downarrow 47 % Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt	Kontrceptiva med ethinylestradiol bør ikke administreres sammen med nelfinavir. Alternative kontrceptiva bør overvejes.
Norethindron 0,4 mg 1 gang daglig i 15 dage (Nelfinavir 750 mg hver 8. time i 7 dage)	Norethindron AUC \downarrow 18 % Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt	Kontrceptiva med norethindron bør ikke administreres sammen med nelfinavir. Alternative kontrceptiva bør overvejes.
HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner)		
		Siden forhøjede koncentrationer af HMG-CoA-reduktasehæmmere kan forårsage myopati inklusiv rhabdomyolyse anbefales det ikke at kombinere disse lægemidler med nelfinavir.
Simvastatin og lovastatin (Nelfinavir 1.250 mg 2 gange daglig)	Simvastatin AUC \uparrow 505 % Nelfinavir AUC \leftrightarrow koncentrationer er ikke målt	Kombinationen af simvastatin eller lovastatin og nelfinavir er kontraindiceret (se Kontraindikationer).
Atorvastatin 10 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig)	Atorvastatin AUC \uparrow 74 % Nelfinavir AUC koncentrationer er ikke målt	Atorvastatins metabolisme er mindre afhængig af CYP3A4. Når det administreres sammen med nelfinavir bør den lavest mulige dosis af atorvastatin administreres.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Pravastatin og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A4, og interaktioner forventes ikke med nelfinavir. Hvis behandling med HMG-CoA-reduktasehæmmere er indiceret i kombination med nelfinavir, anbefales pravastatin eller fluvastatin. Rosuvastatin kan også administreres med nelfinavir, men patienterne bør monitoreres.
Antikonvulsiva		
Phenytoin 300 mg 1 gang daglig i 7 dage (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig i 14 dage)	Phenytoin AUC \downarrow 29 % Frit phenytoin \downarrow 28 %	Dosisjustering for nelfinavir anbefales ikke. Nelfinavir kan forårsage et nedsat AUC for phenytoin. Derfor bør phenytoinkoncentrationerne overvåges, når det administreres samtidig med nelfinavir.

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Syrepumpehæmmere		
Omeprazol 20 mg 2 gange daglig i 4 dage administreret 30 minutter før nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig i 4 dage)	Omeprazolkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir Cmax ↓ 37 % Nelfinavir Cmin ↓ 39 % M8 metabolit AUC ↓ 92 % M8 metabolit Cmax ↓ 89 % M8 metabolit Cmin ↓ 75 %	Omeprazol bør ikke administreres sammen med nelfinavir. Absorptionen af nelfinavir kan være nedsat i situationer, hvor det gastriske pH er øget uden hensynstagen til årsagen. Samtidig administration af nelfinavir og omeprazol kan forårsage tab af virologisk respons og derfor er samtidig brug kontraindiceret. Forsigtighed anbefales når nelfinavir administreres sammen med andre syrepumpehæmmere
Sedativa/ansiolytika		
Midazolam	Der er ikke foretaget en undersøgelse af lægemiddelinteraktionen for samtidig administration af nelfinavir og benzodiazepiner.	Midazolam metaboliseres i stor udstrækning af CYP3A4. Samtidig administration af midazolam og nelfinavir kan forårsage en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Baseret på data fra andre CYP3A4-hæmmere forventes midazolams plasmakoncentrationer at være signifikant højere, når midazolam administreres oralt. Nelfinavir bør derfor ikke administreres sammen med oralt administreret midazolam. Samtidig administration af nelfinavir og parenteralt midazolam bør foregå på en intensivafdeling eller et lignende sted, hvor nøje klinisk overvågning og passende medicinsk behandling kan foretages i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, særligt hvis der administreres mere end en enkeltdosis af midazolam.
H₁-receptorantagonist, 5-HT-agonist		
Terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir øger plasmakoncentrationerne af terfenadin. Lignende interaktioner er sandsynlige for astemizol og cisaprid.	Nelfinavir må ikke administreres samtidig med terfenadin, astemizol eller cisaprid på grund af muligheden for alvorlige og/eller livstruende hjertearytmier.

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Endothelinreceptorantagonister		
Bosentan	Ikke undersøgt. Samtidig brug af bosentan og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af bosentan.	Ved samtidig administration af nelfinavir, bør patientens bosentan-tolerabilitet overvåges.
Analgetika		
Methadon 80 mg ± 21 mg 1 gang daglig > 1 måned (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig i 8 dage)	Methadon AUC ↓ 47 %	Ingen af forsøgspersonerne udviklede abstinenssymptomer i dette studie. På grund af farmakokinetiske ændringer kan det dog forventes, at nogle patienter, som får denne kombination, vil udvikle abstinenssymptomer og vil behøve en højere methadondosis. Methadons AUC kan falde ved samtidig administration af nelfinavir. Derfor kan det være nødvendigt med en højere methadondosis ved samtidig anvendelse af nelfinavir.
Inhaleret/nasalt steroid		
Fluticason	↑ Fluticason	Samtidig brug af fluticasonpropionat og VIRACEPT kan øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Bruges med forsigtighed. Overvej alternativer til fluticasonpropionat, som ikke metaboliseres af CYP3A4, såsom beclomethason, specielt ved langvarigt brug.
Antidepressiva		
Trazodon	↑ Trazodon	Samtidig brug af trazodon og VIRACEPT kan øge plasmakoncentrationen af trazodon. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed, og en lavere dosis af trazodon bør overvejes.
PDE-5-hæmmere til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH)		
Tadalafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af tadalafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af tadalafil.	Samtidig administration af VIRACEPT og tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke.
Sildenafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af sildenafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af sildenafil.	Sildenafil er kontraindiceret ved samtidig administration af VIRACEPT (se kontraindikationer)
PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion (ED)		
Tadalafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af tadalafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af tadalafil.	Kan anvendes under nøje overvågning for bivirkninger forbundet med øget eksponering for tadalafil.

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Sildenafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af sildenafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af sildenafil.	Sildenafil kan anvendes ved en startdosis, der ikke overstiger 25 mg indenfor 48 timer. Anvend under nøje overvågning for bivirkninger forbundet med øget eksponering for sildenafil.
Vardenafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af vardenafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af vardenafil.	Kan anvendes under nøje overvågning for bivirkninger forbundet med øget eksponering for vardenafil.
Antipodagra-fremstilling		
Colchicin	Ikke undersøgt. Samtidig brug af colchicin og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af colchicin.	Hvis behandling med nelfinavir er påkrævet anbefales reduktion af colchicin-dosis eller afbrydelse af colchicin-behandlingen hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion. Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør ikke behandles med colchicin og nelfinavir samtidig (se pkt. 4.4).
Naturlægemidler		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Plasmakoncentrationerne af nelfinavir kan reduceres ved samtidig brug af urtepræparatet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette skyldes, at perikon inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer og eller transportproteiner.	Naturlægemidler, som indeholder perikon, må ikke anvendes samtidig med nelfinavir. Hvis en patient allerede tager perikon, skal brug af perikon ophøre og virusmængden, og om muligt, nelfinavirkoncentrationer kontrolleres. Nelfinavirkoncentrationer kan stige ved ophør med perikon og det kan blive nødvendigt at justere dosis af nelfinavir. Den inducerende effekt af perikon kan vare ved i mindst 2 uger efter ophør af behandling.

↑ Indikerer stigning, ↓ indikerer fald, ↔ indikerer minimal ændring (< 10 %)

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke set behandlingsrelaterede bivirkninger i reproduktionstoksikologiske undersøgelser på rotter i doser, som medfører systemisk eksponering for lægemidlet svarende til den kliniske dosis. Der er begrænsede kliniske erfaringer med gravide kvinder. VIRACEPT bør kun gives under graviditet hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici for fostret.

For at undgå overførelse af hiv, anbefales det at hiv-smittede kvinder ikke under nogen omstændigheder ammer deres spædbørn. Undersøgelser på lakterende rotter viste, at nelfinavir udskilles i maternel mælk. Der foreligger ingen data om udskillelse af nelfinavir i human modermælk. Hvis mødre tager VIRACEPT, bør de instrueres i at afbryde amningen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

VIRACEPT påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af VIRACEPT 250 mg tabletter blev undersøgt i kontrollerede kliniske studier, som omfattede mere end 1300 patienter. De fleste patienter fik enten 750 mg tre gange daglig alene eller i kombination med nukleosidanaloger eller 1250 mg to gange daglig i kombination med nukleosidanaloger. Følgende uønskede hændelser, der i det mindste har en mulig sammenhæng med nelfinavir (dvs. bivirkninger) og som rapporteredes hyppigst var: Diarré, kvalme og udslæt. De uønskede virkninger er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed indenfor hver frekvensgruppering.

Bivirkninger fra kliniske studier med nelfinavir

Bivirkninger fra kliniske studier er anført i tabel 2. Listen indeholder også tydelige laboratorie-abnormaliteter, som har været observeret med nelfinavir (ved 48 uger).

Tabel 2: Forekomst af bivirkninger og tydelige laboratorie-abnormaliteter fra fase II- og III-studier. (Meget almindelige ($\geq 10\%$); almindelige ($\geq 1\%$ og $< 10\%$))

Organklasser	Bivirkninger	
Bivirkningsfrekvens	Grad 3&4	Alle grader
<i>Mave-tarmkanalen</i>		
Meget almindelig		Diarré
Almindelig		Kvalme, flatulens
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Almindelig		Udslæt
<i>Undersøgelser</i>		
Almindelig		Øget alanin-aminotransferase, øget aspartat-aminotransferase, neutropeni, øget blod-kreatin-phosphokinase, nedsat neutrofil antal.

Børn og nyfødte:

Et samlet antal på cirka 400 patienter fik nelfinavir i pædiatriske behandlingsforsøg (studie 524, 556, PACTG377/725 og PENTA-7) i op til 96 uger. Bivirkningsprofilen set under pædiatriske kliniske studier var tilsvarende den for voksne. Diarré var den mest almindelige rapporterede bivirkning hos børn. Neutropeni/leukopeni var den mest observerede laboratorie-abnormalitet. Under disse forsøg var der færre end 13 % af alle patienterne, som afbrød behandlingen på grund af uønskede hændelser.

Erfaringer efter markedsføring med nelfinavir

Nedenfor er opsummeret alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger fra spontane rapporter efter markedsføring (hvor nelfinavir blev givet som eneste proteasehæmmer eller i kombination med anden antiretroviral behandling), der ikke tidligere er nævnt i pkt. 4.8, og for hvilke en kausal sammenhæng med nelfinavir ikke kan udelukkes. Da disse data kommer fra det spontane rapporteringssystem, er frekvensen af disse bivirkninger ikke bekræftet.

Immunsystemet:

Ikke almindelig ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Overfølsomhed inklusive bronkospasme, pyreksi, kløe, ansigtsødem og makulopapulær udslæt eller bulløs dermatitis.

Metabolisme og ernæring:

Ikke almindelig – sjældent ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Antiretroviral kombinationsbehandling er, hos patienter med hiv, associeret med omfordeling af kropsfedt (erhvervet lipodystrofi), inklusive tab af perifert subkutant fedt og subkutant fedt i ansigtet, øget intraabdominalt og visceralt fedt, brysthypertrofi og dorsocervikal fedtakkumulering (lipohypertrofi, bøffel-pukkel).

Sjældent ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Nyopstået diabetes mellitus eller eksacerbation af eksisterende diabetes mellitus.

Mave-tarmkanalen:

Ikke almindelig ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Opkastning, pancreatitis/forhøjet blodamylase.

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Oppustet mave.

Lever og galdeveje:

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatitis, stigning i leverenzymmer og ikterus, når nelfinavir er anvendt i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Forhøjet blod-kreatin-phosphokinase, myalgi, myositis og rhabdomyolyse er rapporteret med PI, specielt i kombination med nukleosidanaloger.

Vaskulære sygdomme:

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Øget spontan blødning hos patienter med hæmofili.

Hud og subkutane væv:

Meget sjælden ($\leq 0,01\%$), herunder enkeltstående indberetninger: Erythema multiforme.

Pædiatrisk population:

Yderligere bivirkninger har været rapporteret efter markedsføring og er af ført nedenfor. Frekvenserne for bivirkningerne er ukendte, da disse data kommer fra det spontane rapporteringssystem:

Hypertriglyceridæmi, anæmi, forhøjet mælkesyre i blodet og pneumoni.

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretroviral lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Antiretroviral kombinationsbehandling er blevet associeret med metaboliske abnormaliteter så som forhøjede triglycerider og kolesterol i blodet, insulinresistens, hyperglykæmi og hyperlaktæmi. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Erfaring med akut overdosering af VIRACEPT hos mennesket er begrænset. Der er ingen specifik modgift for overdosering af nelfinavir. Uabsorbere nelfinavir bør fjernes ved opkastning eller maveudskylning, hvis dette er indiceret. Administration af aktivt kul kan også anvendes som hjælp til at fjerne uabsorberet nelfinavir. Da nelfinavir er kraftigt proteinbundet er det ikke sandsynligt, at dialyse kan fjerne det fra blodet i væsentlig grad.

Overdosering af nelfinavir kan teoretisk være associeret med forlængelse af QT intervallet i EKG'et (se også pkt. 5.3). Overdoserede patienter skal derfor overvåges.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale lægemidler, ATC kode: J05 A E04.

Virkningsmekanisme: Hiv-protease er et enzym, som er nødvendigt for den proteolytiske spaltning af virus-polyproteinprækursorer til de individuelle proteiner, som findes i smitsom hiv. Spaltningen af disse virus-polyproteiner er essentiel for modning af en smitsom virus. Nelfinavir bindes reversibelt til

den aktive del af hiv-protease og forebygger spaltning af polyproteiner, hvilket medfører dannelsen af umodne, ikke-smittende viruspartikler.

Antiviral aktivitet in vitro: Nelfinavirs antivirale aktivitet *in vitro* er demonstreret i både akutte og kroniske hiv-infektioner i lymfoblastoide cellelinjer, perifere blodlymfocytter og monocytter/makrofager. Nelfinavir viste sig at være aktiv over for en lang række laboratoriestammer og kliniske rendyrkninger af hiv-1- og hiv-2-stammen ROD. EC₉₅ (95 % effektiv koncentration) for nelfinavir var fra 7 til 111 nM (middelværdi på 58 nM). Nelfinavir demonstrerede additive til synergistiske virkninger over for hiv i kombination med de reverse transkriptasehæmmere zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) og stavudin (d4T) uden øget cytotoxicitet.

Resistens: Viralt udbrud fra nelfinavir kan forekomme via virale proteasemutationer i aminosyrepositioner 30, 88 og 90.

In vitro: Hiv-isolater med reduceret følsomhed over for nelfinavir er blevet isoleret *in vitro*. I de kliniske studier blev isolater fra udvalgte patienter, som var behandlet med nelfinavir alene eller i kombination med reverse transkriptasehæmmere, monitoreret i 2 til 82 uger for fænotypiske (n=19) og genotypiske forandringer (n=195, heraf kunne 157 vurderes). Der blev opdaget en eller flere virale proteasemutationer ved aminosyrepositionerne 30, 35, 36, 46, 71, 77 og 88 hos 100 % af patienterne med vurderbare isolater. Af 19 patienter, hos hvem der blev foretaget både fænotypiske og genotypiske analyser på kliniske isolater, viste 9 isolater nedsat følsomhed (med en faktor 5 til 93) overfor nelfinavir *in vitro*. I isolaterne fra alle 9 patienter var der en eller flere mutationer i det virale proteasegen. Aminosyreposition 30 viste sig at være det hyppigste mutationssted.

Krydsresistens in vitro: Hiv-isolater fra 5 patienter i behandling med nelfinavir viste nedsættelse (med en faktor 5 til 93) af følsomheden overfor nelfinavir *in vitro* sammenlignet med matchede isolater ved baseline, men ingen tilsvarende nedsættelse af følsomheden overfor indinavir, ritonavir, saquinavir eller amprenavir *in vitro*. Omvendt viste 6 af 7 kliniske isolater med nedsat følsomhed overfor ritonavir (med en faktor 8 til 113) *in vitro*, sammenlignet med baseline, også nedsat følsomhed overfor nelfinavir *in vitro* (med en faktor 5 til 40), efter behandling med ritonavir. Et hiv-isolat fra en patient, som fik saquinavir, viste nedsat følsomhed overfor saquinavir (med en faktor 7), men ingen tilsvarende nedsættelse af følsomheden overfor nelfinavir. Krydsresistens mellem nelfinavir og reverse transkriptasehæmmere er usandsynlig på grund af de forskellige involverede enzymers angrebspunkt. Kliniske isolater (n=5) med nedsat følsomhed overfor zidovudin, lamivudin eller nevirapin forbliver fuldt følsomme overfor nelfinavir *in vitro*.

In vivo: Hos patienter, der fik nelfinavir-monoterapi eller nelfinavir i kombination med zidovudin og lamivudin eller stavudin, var den overordnede hyppighed af D30N-mutationer i den virale protease hos vurderbare isolater (n=157) 54,8 %. Den overordnede hyppighed af andre mutationer relateret til primær PI resistens var 9,6 % for L90M-substitution, mens substitutioner ikke blev set ved positionerne 48, 82 og 84.

Kliniske farmakodynamiske egenskaber: Det er dokumenteret, at behandling med nelfinavir alene eller i kombination med andre antiretrovirusmidler nedsætter virusbelastningen og øger CD4-celletællingen hos hiv-1-seropositive patienter. Fald i hiv-RNA observeret ved nelfinavir-monoterapi var mindre udtalt og af kortere varighed. Nelfinavirs virkning (alene eller kombineret med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører, CD4-celletal og virus-RNA blev evalueret i adskillige undersøgelser af hiv-1-smittede patienter.

Effekten af BID-regimet er evalueret overfor TID-regimet med VIRACEPT 250 mg tabletter, hovedsageligt hos PI-naive patienter. En åben, randomiseret undersøgelse sammenlignede suppression af hiv-RNA efter hhv. nelfinavir 1250 mg BID og nelfinavir 750 mg TID hos PI-naive patienter, som også fik stavudin (30-40 mg BID) og lamivudin (150 mg BID).

Antal patienter med hiv RNA under LOQ (sensitive og ultrasensitive assays) ved uge 48				
Assay	Analyse	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	95 % CI
Sensitiv	Observerede data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensitiv	Observerede data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = behandlingssvigt

BID-regimet viste statistisk signifikante højere peak nelfinavirplasmaværdier versus TID-regimet. Små, ikke statistisk signifikante forskelle blev observeret for andre farmakokinetiske parametre uden tendens til at favorisere det ene regime frem for det andet. Selvom undersøgelse 542 ikke viste statistisk signifikante forskelle mellem de to regimer med hensyn til effekt i en overvejende antiretroviral naiv population, kendes signifikansen af disse fund for antiretrovirale behandlede patienter ikke.

I et studie af 297 hiv-1-seropositive patienter som fik zidovudin og lamivudin sammen med nelfinavir (i to forskellige doser) eller zidovudin eller lamivudin alene, var gennemsnitsbaseline CD4-celletallet 288 celler/mm³ og gennemsnitsbaseline hiv-RNA i plasmе var 5,21 log¹⁰ kopier/ml (160.394 kopier/ml). Gennemsnitsreduktion i plasma-hiv-RNA ved anvendelse af PCR assay (< 400 kopier/ml) ved 24 uger var 2,33 log¹⁰ i patienter, der fik kombinationsterapi med nelfinavir 750 mg tre gange daglig sammenlignet med 1,34 log¹⁰ hos patienter, der alene fik zidovudin og lamivudin. Efter 24 uger var der 81 % og 8 % af patienterne, hvis plasma-hiv-RNA var faldet til under prøvens detektionsgrænse (< 400 kopier/ml) i hhv. gruppen, der fik 750 mg nelfinavir 3 gange daglig sammen med zidovudin og lamivudin, og gruppen der fik zidovudin og lamivudin. Middel-CD4-celletallet efter 24 uger steg med hhv. 150 og 95 celler/mm³ i gruppen, der fik 750 mg nelfinavir tre gange daglig sammen med zidovudin og lamivudin sammenlignet med gruppen, der fik zidovudin og lamivudin. Efter 48 uger var 75 % af patienterne, som fik 750 mg nelfinavir tre gange daglig sammen med zidovudin og lamivudin stadig under prøvens detektionsgrænse (< 400 kopier/ml). I denne gruppe steg CD4-celletallet med mere end 198 celler/mm³ efter 48 uger.

Der blev ikke set signifikante forskelle mht. sikkerhed og tolerabilitet mellem BID- og TID-armen. Procentvis var der i begge arme lige mange patienter med bivirkninger, uanset sværhedsgrad og uanset sammenhæng med forsøgsmedicinen.

Plasmakoncentrationerne af visse hiv-1-proteasehæmmere, som overvejende metaboliseres af CYP3A4, kan øges ved samtidig administration af lavdosis ritonavir, som hæmmer denne metabolisering. Behandlingsregimerne for flere proteasehæmmere, som er subjekt for denne interaktion, kræver samtidig administration af lavdosis ritonavir ("boosting") for at øge plasmakoncentrationerne og optimere den antivirale virkning. Plasmakoncentrationerne af nelfinavir, som fortrinsvis metaboliseres af CYP2C19 og kun delvis af CYP3A4, øges kun lidt ved samtidig administration af ritonavir og derfor er det ikke nødvendigt at administrere nelfinavir samtidig med lavdosis ritonavir. To studier har sammenlignet sikkerhed og effekt af nelfinavir (ikke-boostet) med ritonavir-boostede proteasehæmmere, begge i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Studie M98-863 er en randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse med 653 antiretroviral-behandlingsnaive patienter, hvor lopinavir/ritonavir (400/100 mg to gange daglig, n=326) blev sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre gange daglig, n=327), begge i kombination med lamivudin (150 mg to gange daglig) og stavudin (40 mg to gange daglig). Den mediane baseline hiv-1-RNA var hhv. 4,98 log¹⁰ kopier/ml og 5,01 log¹⁰ kopier/ml i nelfinavir- og lopinavir/ritonavirgrupperne. Det mediane baseline CD4+ celletal var 232 celler/mm³ i begge grupper. Efter 48 uger havde 63 % af nelfinavirpatienterne og 75 % af lopinavir/ritonavirpatienterne < 400 kopier/ml hiv-1-RNA, hvorimod 52 % af nelfinavirpatienterne og 67 % af lopinavir/ritonavirpatienterne havde < 50 kopier/ml hiv-1-RNA (intent-to-treat, manglende = svigt). Den gennemsnitlige stigning fra baseline i CD4+ celletallet

efter 48 uger var henholdsvis 195 celler/mm³ og 207 celler/mm³ i nelfinavir- og lopinavir/ritonavirgrupperne. Efter 48 ugers behandling havde en statistisk signifikant større del af patienterne i lopinavir/ritonavir-armen < 50 kopier/ml hiv-1-RNA sammenlignet med nelfinavir-armen.

Studie APV3002 er en randomiseret, åben undersøgelse med 649 antiretroviral-behandlingsnaive patienter med fremskreden hiv-sygdom, hvor fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg én gang daglig, n=322) blev sammenlignet med nelfinavir (1250 mg to gange daglig, n=327), i begge tilfælde kombineret med lamivudin (150 mg to gange daglig) og abacavir (300 mg to gange daglig). Den mediane baseline hiv-1-RNA var 4,8 log₁₀ kopier/ml i begge behandlingsgrupper. Det mediane baseline CD4+ celletal var henholdsvis 177 og 166 x10⁶ celler/l i nelfinavir- og fosamprenavir/ritonavirgrupperne. Efter 48 uger vist non-inferiority, idet 68 % af patienterne i nelfinavirgruppen og 69 % af patienterne behandlet med fosamprenavir/ritonavir havde < 400 kopier/ml plasma hiv-1-RNA, mens 53 % af nelfinavir- og 55 % af fosamprenavir/ritonavirpatienterne havde < 50 kopier/ml hiv-1-RNA (intent-to-treat, rebound/seponering = svigt). Den mediane stigning fra baseline i CD4+ celletallet efter 48 uger var 207 celler/mm³ og 203 celler/mm³ for henholdsvis nelfinavir- og fosamprenavir/ritonavirgrupperne. Virologisk svigt var større i nelfinavirgruppen (17 %) end i fosamprenavir/ritonavirgruppen (7 %). Behandlingsfremkaldt NRTI resistens var signifikant mindre hyppigt med fosamprenavir/ritonavir sammenlignet med nelfinavir (13 % mod 57 %; p<0,001).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nelfinavirs farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret hos raske frivillige og hos hiv-smittede patienter. Der blev ikke observeret nogen væsentlige forskelle mellem raske frivillige og hiv-smittede patienter.

Absorption: Efter en enkelt eller multiple orale doser af 500 til 750 mg (to til tre 250 mg tabletter) indtaget sammen med føde blev peak-plasmakonzentrationerne for nelfinavir typisk opnået efter 2 til 4 timer.

Efter multipel dosering med 750 mg hver 8. time i 28 dage (steady-state), var gennemsnittet for peak-plasmakonzentrationer (C_{max}) 3-4 µg/ml og plasmakonzentrationerne inden næste dosis (trough) var 1-3 µg/ml. Der fandtes en stigning i nelfinavir-plasmakonzentrationerne efter enkelte doser, større end svarende til øgningen i dosis. Dette blev imidlertid ikke observeret efter multipel dosering.

Et farmakokinetisk studie hos hiv-positive patienter sammenlignede 1250 mg to gange daglig med 750 mg tre gange daglig, begge i 28 dage. De patienter, der fik VIRACEPT to gange daglig (n=10) opnåede C_{max} nelfinavir på 4,0 ± 0,8 µg/ml og trough-konzentrationer om morgenen og aftenen på hhv. 2,2 ± 1,3 µg/ml og 0,7 ± 0,4 µg/ml. De patienter, der fik VIRACEPT tre gange daglig (n=11) opnåede C_{max} nelfinavir på 3,0 ± 1,6 µg/ml og trough-konzentrationer om morgenen og aftenen på hhv. 1,4 ± 0,6 µg/ml og 1,0 ± 0,5 µg/ml. Forskellen mellem trough-konzentrationerne om morgenen og om eftermiddagen eller aftenen efter behandling to eller tre gange daglig blev også observeret hos raske frivillige, hos hvem dosisintervallerne var præcis 8 eller 12 timer.

Nelfinavirs farmakokinetik er den samme for BID- og TID-administration. Hos patienter var nelfinavir AUC₀₋₂₄ 52,8 ± 15,7 µg-time/ml (n=10) ved administration af 1250 mg to gange daglig og 43,6 ± 17,8 µg-time/ml (n=11) ved administration af 750 mg tre gange daglig. For begge grupper er trough-konzentrationerne i hele dosisintervallet mindst tyve gange højere end middel-IC₉₅. Der er ikke etableret klinisk relevans for at relatere *in vitro* mål med lægemiddeleffekt og klinisk udfald. Efter enkelt doser observeredes en større stigning i nelfinavirplasmakonzentrationen end svarende til dosis-proportionaliteten; dette blev dog ikke set efter multipel dosering.

Den absolutte biotilgængelighed af VIRACEPT er ikke fastlagt.

Virkning af føde på oral absorption

Føde øger nelfinavirs eksponering og formindsker nelfinavirs farmakokinetiske variabilitet i forhold til fastende tilstand. I et studie fik raske frivillige en enkeltdosis på 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) i fastende tilstand eller efter indtagelse af føde (tre måltider med forskelligt kalorie- og fedtindhold). I et andet studie fik raske frivillige en enkeltdosis på 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) i fastende tilstand eller efter indtagelse af føde (to måltider med forskelligt fedtindhold). Resultaterne fra de to studier er opsummeret nedenunder.

Stigning i AUC, C_{max} og T_{max} for nelfinavir efter indtagelse af føde i forhold til fastende tilstand efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antal kcal.	% fedt	Antal forsøgspersoner	Stigning i AUC	Stigning i C _{max}	Stigning i T _{max} (timer)
125	20	n=21	2,2 gange	2,0 gange	1,00
500	20	n=22	3,1 gange	2,3 gange	2,00
1000	50	n=23	5,2 gange	3,3 gange	2,00

Stigning i AUC, C_{max} og T_{max} for nelfinavir efter indtagelse af føde med lavt fedtindhold (20 %) versus højt fedtindhold (50 %) i forhold til fastende tilstand efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antal kcal.	% fedt	Antal forsøgspersoner	Stigning i AUC	Stigning i C _{max}	Stigning i T _{max} (timer)
500	20	n=22	3,1 gange	2,5 gange	1,8
500	50	n=22	5,1 gange	3,8 gange	2,1

Nelfinavirs eksponering øges med stigende kalorie- eller fedtindhold i måltiderne, der indtages sammen med VIRACEPT.

Fordeling: Nelfinavir i serum er kraftigt proteinbundet (≥ 98 %). Den beregnede fordelingsvolumen i både dyr og mennesker er 2-7 l/kg, som overstiger legemets vandfase, hvilket tyder på en stor penetration af nelfinavir ind i væv.

Metabolisme: *In vitro* studier viste, at forskellige isoformer af cytokrom P450 inklusive CYP3A, CYP2C19/C9 og CYP2D6 er ansvarlige for metabolisering af nelfinavir. I plasma blev der fundet én hovedmetabolit og flere mindre oxidative metabolitter. Den oxidative hovedmetabolit M8 (*tert-butyl* hydroxynelfinavir) har *in vitro* antiviral aktivitet, som er lig moderstoffet, og dets dannelse er katalyseret af det polymorfe cytokrom CYP2C19. Den videre nedbrydning af M8 ser ud til at blive katalyseret af CYP3A4. Hos patienter med normal CYP2C19-aktivitet er plasmakoncentrationer af denne metabolit ca. 25 % af den totale nelfinavirrelaterede plasmakoncentration. Hos personer hvor CYP2C19 metaboliserer dårligt eller hos patienter, som samtidigt får stærke CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5) forventer det, at plasmakoncentrationen af nelfinavir øges, mens koncentrationen af *tert-butyl* hydroxynelfinavir vil være ubetydelig eller ikke-målelig.

Elimination: Clearance efter enkelt oral indgift (24-33 l/t) og gentagen indgift (26-61 l/t) indicerer, at nelfinavir advarer medium til høj hepatisk biotilgængelighed. Terminalhalveringstiden i plasma var typisk 3,5 til 5 timer. Størstedelen (87 %) af en oral 750 mg dosis indeholdende ¹⁴C-nelfinavir blev genfundet i fæces; total fækal radioaktivitet bestod af nelfinavir (22 %) og en række oxidative metabolitter (78 %). Kun 1-2 % af dosis blev genfundet i urinen og hovedsagelig som uomdannet nelfinavir.

Farmakokinetik i specielle populationer:

Børn:

Hos børn mellem 2 og 13 år er nelfinavirs clearance efter oral indgift ca. 2 til 3 gange højere end hos voksne med stor variabilitet mellem individer. Ved administration af føde sammen med VIRACEPT oralt pulver eller tabletter ved en dosis på ca. 25-30 mg/kg tre gange dagligt opnås steady-state plasmakoncentrationer, svarende til dem der opnås hos voksne patienter, som fik 750 mg tre gange dagligt.

Nelfinavirs farmakokinetik er blevet undersøgt i 5 studier med pædiatriske patienter, der spænder aldersmæssigt fra nyfødte og op til 13 år. Patienterne fik VIRACEPT enten tre gange daglig eller to gange daglig med føde eller i forbindelse med måltider. Dosering og tilhørende AUC₂₄ værdier opsummeres nedenunder.

Opsummering af steady-state AUC₂₄ for nelfinavir i pædiatriske studier

Protokol nr.	Dosering ¹	N ²	Alder	Føde indtaget med Viracept	AUC ₂₄ (mg.t/l) Aritmetisk gennemsnit ± standardafvigelse
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg 3 gange daglig	14	2-13 år	Pulver med mælk, modermælks-erstatning, budding eller vand som en del af et let måltid eller tablet indtaget med et let måltid	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg 2 gange daglig	6	3-11 år	Med føde	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg 3 gange daglig	4	2-9 måneder	Med mælk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg 2 gange daglig	12	2-9 måneder	Med mælk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg 2 gange daglig	10	6 uger	Pulver med vand, mælk, modermælks-erstatning, soja-modermælks-erstatning, sojamælk eller kosttilskud	44,1 ± 27,4
			1 uge		45,8 ± 32,1

¹ Protokolspecifik dosis (det aktuelle dosisinterval)

² N: Antal forsøgspersoner med farmakokinetiske resultater, som kunne vurderes

C_{trough}-værdier er ikke præciseret i tabellen, idet de ikke er tilgængelige fra alle studier

Farmakokinetiske data er også tilgængelige fra 86 patienter (i alderen 2 til 12 år), som fik VIRACEPT 25-35 mg/kg 3 gange daglig i studie AG1343-556. De farmakokinetiske data fra studie AG1343-556 varierede mere end data fra andre studier, som blev udført i den pædiatriske population; 95 % konfidensintervallet for AUC₂₄ var 9 til 121 mg.t/l.

Overordnet er brugen af VIRACEPT i den pædiatriske population forbundet med stærkt varierende lægemiddelskoncentrationer. Årsagen til denne store variabilitet kendes ikke, men kan skyldes den inkonsistente fødeindtagelse hos pædiatriske patienter.

Eldre:

Der findes ingen data for ældre patienter.

Leverinsufficiens:

Nelfinavirs flerdosis-farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos hiv-positive patienter med leverinsufficiens.

Nelfinavirs farmakokinetik efter en enkeltdosis på 750 mg blev undersøgt hos patienter med leverinsufficiens og hos raske frivillige. Der blev set en stigning på 49 % - 69 % af nelfinavirs AUC i den leverpåvirkede gruppe med påvirkning (Child-Turcotte klasse A til C) sammenlignet med den

raske gruppe. Baseret på dette studie kan der ikke opstilles særlige dosisrekommendationer. Et andet studie vurderede nelfinavirs steady-state farmakokinetik (1250 mg to gange daglig i 2 uger) hos voksne hiv-seronegative forsøgspersoner med mild (Child-Pugh A; n=6) eller moderat (Child-Pugh B; n=6) leverinsufficiens. Sammenlignet med kontrolforsøgspersoner med normal leverfunktion var AUC og C_{max} for nelfinavir ikke signifikant forskellige hos forsøgspersoner med mild leverinsufficiens, men var øget med henholdsvis 62 % og 22 % hos forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I *in vitro* studier blev klonede humane kaliumkanaler fra hjertevæv (hERG) hæmmet ved høje koncentrationer af nelfinavir og dets aktive metabolit M8. hERG-kaliumkanalerne blev hæmmet med 20 % ved koncentrationer af nelfinavir og M8, der var omkring henholdsvis fire til fem gange og halvfjerds gange over det gennemsnitlige, frie, terapeutiske niveau i mennesker. I kontrast til dette blev der ikke observeret forhold, der tydede på forlængelsen af QT intervallet i EKG'et ved forsøg med lignende doser hos hunde eller i isoleret hjertevæv. Den kliniske relevans af disse *in vitro* data er ukendt. Data fra produkter, der forlænger QT intervallet indikerer dog, at en blokering af hERG-kaliumkanaler med mere end 20 % kan være klinisk relevant. Derfor skal potentialet for forlængelse af QT intervallet overvejes ved overdosering (se pkt. 4.9)

Akut og kronisk toksicitet: Akutte og kroniske toksikologiske undersøgelser med oral indgift blev udført på mus (500 mg/kg/dag), rotte (op til 1.000 mg/kg/dag) og abe (op til 300 mg/kg/dag). Hos rotter fandtes øget levervægt og dosis-relateret thyroid follikulær cellehypertrofi. Hos aber blev der observeret vægttab og generel fysisk svækkelse sammen med generelle tegn på gastrointestinal toksicitet.

Mutagenicitet: *In vitro* og *in vivo* undersøgelser med og uden metabolisk aktivering har vist at nelfinavir ikke har nogen mutagen eller genotoksisk aktivitet.

Carcinogenicitet: To års carcinogenicitetsstudier med nelfinavirmesilat blev udført på rotter og mus. Hos mus viste administration af op til 1000 mg/kg/dag ikke tegn på nogen onkogen effekt. Hos rotter gav oral administration af 1000 mg/kg/dag igennem to år en forhøjet hyppighed af follikulære celleadenomer og carcinomer i thyreoidea i forhold til kontrolgruppen. Den systemiske belastning var 3-4 gange højere end hos mennesker, som fik terapeutiske doser. Administration af 300 mg/kg/dag medførte øget hyppighed af follikulære celleadenomer i thyreoidea. Det er vist at kronisk behandling af rotter med nelfinavir fremkalder effekter, som er konsistente med enzyminduktion, som prædisponerer rotter, men ikke mennesker for thyreoidea-neoplasmer. Vægten af evidens tyder på, at det er usandsynligt, at nelfinavir vil være carcinogent hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Det orale pulver indeholder:

- mikrokrystalinsk cellulose
- maltodextrin
- dikaliumphosphat
- crospovidon
- hypromellose
- aspartam (E951)
- saccharosepalmitat
- naturligt og kunstigt smagsstof.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med syreholdige substanser på grund af smagen (se pkt. 4.2).

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver leveres i HDPE plastikflasker forsynet med børnesikrede polypropylenlåg med et polyethylenindlæg. Hver flaske indeholder 144 gram oralt pulver, som leveres sammen med en 1 gram (hvid) polystyren måleske og en 5 gram (blå) polystyren måleske.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Pakningen indeholder to skeer, en hvid 1 grams-ske og en blå 5 grams-ske.

1. Udmål en strøgen skefuld pulver ved at anvende håndtaget af den anden ske til at skrabe overskydende pulver af.
2. Bland pulver med vand, mælk, modermælkserstatning, sojamælk, kostsupplementer eller budding.
3. Bland ikke pulveret med syreholdig mad eller juice.
4. Det anbefales at pulver, som er blandet med midler beskrevet under pkt. 2, anvendes inden 6 timer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/97/054/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. januar 1998

Dato for seneste genregistrering: 23. januar 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIRACEPT 250 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder nelfinavirmesilat svarende til 250 mg nelfinavir.

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blå, aflange, biokonvekse, filmovertrukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VIRACEPT er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af voksne, unge og børn over 3 år, der er smittet med human immundefekt virus (hiv-1).

Hos patienter, som tidligere har været behandlet med proteasehæmmere (PI), bør valget af nelfinavir baseres på individuel viral resistenstestning og resultatet af tidligere behandling.

Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med VIRACEPT skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

VIRACEPT administreres oralt og bør altid indtages sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

Patienter over 13 år: Den anbefalede dosering af VIRACEPT 250 mg filmovertrukne tabletter er **1250 mg (fem tabletter) to gange daglig (BID) eller 750 mg (tre tabletter) tre gange dagligt (TID)** gennem munden.

Effekten af et BID-regime (to gange daglig), sammenlignet med et TID-regime (3 gange daglig), er primært undersøgt hos patienter, som ikke tidligere har fået proteasehæmmere (se pkt. 5.1).

Patienter mellem 3 og 13 år: Den anbefalede initiale dosis til børn er **50-55 mg/kg to gange daglig** eller **25-35 mg/kg legemsvægt indgivet tre gange daglig**.

Den anbefalede dosis af VIRACEPT filmovertrukne tabletter til administration **to gange daglig til børn mellem 3 og 13 år** er som følger:

Dosis som skal administreres to gange daglig til børn mellem 3 og 13 år	
Patientens legemsvægt i kg	Antal VIRACEPT 250 mg filmovertrukne tabletter per dosis
18 til 22 kg	4
over 22 kg	5

Den anbefalede dosis af VIRACEPT filmovertrukne tabletter til administration **tre gange daglig til børn mellem 3 og 13 år** er vist i tabellen nedenfor. **Børn, som vejer mellem 10,5 og 12 kg, 12 og 14 kgsamt 18 og 22 kg vil ikke få det samme antal tabletter ved hvert måltid.** Tabellen giver ud fra barnets vægt en doseringsplan, der sikrer, at en passende totaldosis af Viracept indtages hver dag.

Den ordinerende læge skal rådgive pårørende til nøje at overvåge stigninger i barnets vægt for at sikre, at en passende samlet daglig dosis indtages. Den ordinerende læge skal også rådgive pårørende om vigtigheden af at overholde doseringsvejledningen, og at det rette antal tabletter indtages ved hver dosis med et måltid.

Dosis, som skal administreres tre gange daglig, til børn mellem 3 og 13 år				
Patientens legemsvægt i kg	Anbefalet antal tabletter for hvert måltid			Samlet antal tabletter per dag
	Antal tabletter til morgenmad	Antal tabletter til frokost	Antal tabletter til aftensmad	
7,5 til 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 til 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 til 12 kg*	2	1	1	4
12 til 14 kg*	2	1	2	5
14 til 16 kg	2	2	2	6
16 til 18 kg	2	2	2	6
18 til 22 kg*	3	2	2	7
over 22 kg	3	3	3	9

* Børn, hvis legemsvægt ligger indenfor disse intervaller, vil få et forskelligt antal tabletter i løbet af dagen. De virologiske og immunologiske reaktioner bør overvåges for at sikre at disse børn opnår respons på behandlingen.

Til patienter, som ikke er i stand til at sluge VIRACEPT-tabletter, kan tabletterne opløses i en halv kop vand under omhyggelig omrøring med en ske. Når tablettene/tabletterne er opløst, skal den uklare, blålige væske omrøres grundigt og indtages med det samme. Glasset bør skylles med en halv kop vand og vandet, som er blevet brugt til at skylle med, skal drikkes for at sikre, at hele dosis indtages.

Det anbefales ikke at bruge syreholdige drikke eller juice (som f.eks. appelsinjuice, æblejuice eller æblemos) i sammen med VIRACEPT, idet kombinationen kan give en bitter smag. VIRACEPT suspensionen skal indtages med et måltid.

Den ordinerende læge skal sikre, at de pårørende forstår vigtigheden af at overvåge overholdelse og den korrekte metode til at forberede og administrere VIRACEPT-tabletter til børn i de enkelte vægtintervaller.

Nedsat nyre- og leverfunktion: Der findes ingen data specifikt for hiv-positive patienter med nyreinsufficiens, og der kan derfor ikke gives specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 4.4). Nelfinavir omsættes og elimineres hovedsageligt i leveren. Der findes ingen specifikke data for patienter med leverinsufficiens, og der kan derfor ikke gives specifikke doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved administration af VIRACEPT til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administration med lægemidler med snævre terapeutiske vinduer, og som er substrater for CYP3A4 [f.eks. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, quinidin pimozid, triazolam, oralt administreret midazolam (vedrørende forsigtighedsregler ved parenteral administreret midazolam, se pkt. 4.5), sekalealkaloider, lovastatin og simvastatin, alfuzosin samt sildenafil ved behandling af

pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.5 vedrørende anvendelse af sildenafil og andre PDE-5-hæmmere til patienter med erektil dysfunktion)].

Potente induktorer af CYP3A (f.eks. rifampicin, phenobarbital og carbamazepin) kan reducere nelfinavirs plasmakoncentrationer.

Samtidig administration med rifampicin er kontraindiceret på grund af formindsket eksponering for nelfinavir.

Læger bør ikke bruge potente CYP3A4-induktorer i kombination med VIRACEPT, og bør overveje at bruge alternativer, hvis en patient får VIRACEPT (se pkt. 4.5).

Urtepræparater, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), må ikke anvendes under behandling med nelfinavir på grund af risiko for nedsat plasmakoncentration og nedsat klinisk effekt af nelfinavir (se pkt. 4.5).

VIRACEPT bør ikke administreres samtidig med omeprazol på grund af nedsat eksponering af nelfinavir og nelfinavirs aktive metabolit M8 (*tert-butyl* hydroxynelfinavir). Dette kan medføre et tab af virologisk respons og mulig resistens over for VIRACEPT (se pkt. 4.5.)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne skal instrueres om at VIRACEPT ikke helbreder en hiv-infektion, at de fortsat kan få infektioner eller andre sygdomme, som er relateret til hiv-sygdommen samt at det ikke er vist, at VIRACEPT nedsætter risikoen for overførsel af hiv-sygdommen ved seksuel kontakt eller smittet blod.

Immun reaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandles påbegyndes efter behov.

Lever sygdom: Sikkerheden og effekten af nelfinavir er ikke efterprøvet hos patienter med betydelig tilgrundliggende leversygdomme. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som bliver behandlet med antiretroviral kombinationsterapi, har en øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverkomplikationer. Ved samtidig behandling med antiretroviral behandling for hepatitis B eller C, henvises også til produktresuméerne for disse produkter.

Patienter med allerede kendt leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatitis, har en øget frekvens af leverfunktionsabnormaliteter i forbindelse med antiretroviral kombinationsterapi og bør monitoreres i henhold til standardpraksis. Hvis det hos disse patienter kan påvises, at leversygdommen forværres, bør det overvejes at afbryde eller stoppe behandlingen. Anvendelse af nelfinavir hos patienter med moderat nedsat leverfunktion har ikke været undersøgt. Der bør i mangel på sådanne studier, udvises forsigtighed, idet stigninger i nelfinavirniveauer og/eller stigninger i lever-enzymmer kan forekomme. Patienter med nedsat leverfunktion bør ikke gives colchicin sammen med VIRACEPT.

Osteonekrose: Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Dog anses ætiologien for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Nedsat nyrefunktion: Det er usandsynligt at nelfinavir vil fjernes signifikant ved hæmodialyse eller peritoneal dialyse, da nelfinavir i høj grad er bundet til plasmaproteiner. Der er derfor ikke behov for særlige sikkerhedsforanstaltninger eller dosisjustering hos disse patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion bør ikke gives colchicin sammen med VIRACEPT.

Diabetes mellitus og hyperglykæmi: For patienter i behandling med proteasehæmmere er der rapporteret nye tilfælde af diabetes mellitus, hyperglykæmi eller eksacerbation af eksisterende diabetes mellitus. Hos nogle af disse patienter var hyperglykæmien af svær grad, og i nogle tilfælde var hyperglykæmien associeret med ketoacidose. Mange patienter havde svære medicinske tilstande, som for norges vedkommende nødvendiggjorde behandling med lægemidler, der er sat i forbindelse med udvikling af diabetes eller hyperglykæmi.

Patienter med hæmofili: For patienter med hæmofili type A og B, som er under behandling med proteasehæmmere er der rapporteret øget blødning, herunder spontane hudblødninger og ledblødninger. Til nogle patienter blev der yderligere givet faktor VIII. Hvis behandlingen havde været seponeret, blev behandling med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget i mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde. Det er muligt at der er en årsagssammenhæng, selvom virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Bløderpatienter bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Lipodystrofi: Antiretroviral kombinationsbehandling er blevet associeret med omfordeling af kropsfedt (erhvervet lipodystrofi) hos patienter med hiv. Langtidskonsekvenserne heraf er på nuværende tidspunkt ukendte. Kendskabet til virkningsmekanismen er ufuldstændigt. Det er blevet antaget, at der er en forbindelse mellem visceral lipomatose og PI samt mellem lipodystrofi og nukleosid reverse transskriptasehæmmere (NRTI). En højere risiko for lipodystrofi er blevet sat i forbindelse med individuelle faktorer, såsom højere alder, og med lægemiddelrelaterede faktorer, såsom længere antiretroviral behandlingstid og ledsagende metaboliske forstyrrelser. Klinisk undersøgelse bør inkludere evaluering af fysiske tegn på omfordeling af fedt. Måling af fastende serumlipider og blodglukose bør overvejes. Lipidsygdomme skal behandles i henhold til klinisk praksis (se pkt. 4.8).

PDE-5-hæmmere: Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordination af sildenafil, tadalafil eller vardenafil til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, som får VIRACEPT. Samtidig administration af VIRACEPT og disse lægemidler forventes at øge deres plasmakoncentration, hvilket kan resultere i relaterede bivirkninger såsom hypotension, synkope, synsforstyrrelser og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Samtidig brug af VIRACEPT og sildenafil ordineret til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner): Der kan forekomme interaktion mellem HMG-CoA-reduktasehæmmere og proteasehæmmere og derved øget risiko for myopati, herunder rabdomyolyse. Samtidig anvendelse af proteasehæmmere og lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan muligvis også interferere med proteasehæmmere og bør derfor anvendes med forsigtighed.

Samtidig administration af salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinationen kan medføre øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinus-takykardi.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nelfinavir bliver hovedsageligt metaboliseret via cytokrom P450 isoenzymerne CYP3A4 og CYP2C19 (se pkt. 5.2). Nelfinavir er også en hæmmer af CYP3A4. Baseret på *in vitro* data er det sandsynligt, at nelfinavir hæmmer andre cytokrom P450 isoformer ved koncentrationer inden for det terapeutiske område.

Kombination med andre lægemidler: Der skal udvises forsigtighed når VIRACEPT administreres samtidig med stoffer, som er induktorer eller hæmmere og/eller substrater for CYP3A4. Disse kombinationer kan kræve dosisjusteringer (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Substrater for CYP3A4: Samtidig administration er kontraindiceret med følgende forbindelser, som er substrater for CYP3A4, og som har et snævert terapeutisk indeks: Terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, quinidin, sekalealkaloide, pimozid, oral midazolam, triazolam, alfuzosin samt sildenafil, ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af en proteasehæmmer med sildenafil forventes at øge sildenafilkoncentrationen i betydelig grad og kan resultere i en øgning af sildenafilrelaterede bivirkninger, inklusive hypotension, synsforstyrrelser og priapisme.

For andre substrater for CYP3A4 kan dosisreduktion være nødvendig, eller alternativer bør overvejes (tabel 1).

Samtidig administration af nelfinavir og fluticasonpropionat kan øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Overvej alternativer, der ikke metaboliseres af CYP3A4, såsom beclomethason. Samtidig brug af trazodon og nelfinavir kan øge plasmakoncentrationen af trazodon, og en lavere dosis af trazodon bør overvejes.

Samtidig administration af nelfinavir og simvastatin eller lovastatin kan resultere i signifikante stigninger i plasmakoncentrationerne af simvastatin og lovastatin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Overvej alternativer, der ikke er substrater for CYP3A4, såsom pravastatin og fluvastatin. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan muligvis også interferere med proteasehæmmere og bør derfor anvendes med forsigtighed.

Samtidig administration af salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinationen kan medføre øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.

Samtidig administration af warfarin og VIRACEPT kan påvirke plasmakoncentrationen af warfarin. Det anbefales, at international normaliseret ratio (INR) monitoreres omhyggeligt under behandling med VIRACEPT, især i starten af behandlingen.

Metaboliske enzyminduktorer: Potente induktorer af CYP3A4 (f.eks. rifampicin, phenobarbital og carbamazepin) kan reducere nelfinavirs plasmakoncentration, og derfor er samtidig brug kontraindiceret (se pkt 4.3). Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af andre forbindelser, som inducerer CYP3A4.

Plasmakoncentrationen af midazolam forventes at være signifikant højere, når midazolam gives oralt, og midazolam bør derfor ikke administreres oralt samtidig med nelfinavir. Parenteralt midazolam bør administreres samtidig med nelfinavir på en intensivafdeling for at sikre tæt klinisk overvågning. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, hvis der administreres mere end en enkelt dosis (tabel 1).

Metaboliske enzymhæmmere: Samtidig administration af nelfinavir og CYP2C19 hæmmere (f.eks. fluconazol, fluoxetin, paroxetin, lansoprazol, imipramin, amitriptylin og diazepam) kan forventes at reducere omsætningen af nelfinavir til dets aktive hovedmetabolit M8 (*tert-butyl* hydroxynelfinavir), med ledsagende stigning i plasmakoncentrationen af nelfinavir (se pkt. 5.2). Begrænsede kliniske data fra patienter, der behandles med et eller flere af disse produkter og nelfinavir, indikerede at klinisk signifikant virkning på sikkerhed og effekt ikke forventes. Dog kan en sådan virkning ikke med sikkerhed udelukkes.

Nelfinavirs interaktioner med udvalgte forbindelser er anført i tabel 1, som beskriver nelfinavirs indvirkning på farmakokinetikken af de samtidigt administrerede stoffer og indvirkningen af andre lægemidler på nelfinavirs farmakokinetik.

Tabel 1: Interaktioner og dosisanbefalinger med andre lægemidler

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NRTIs)		
		Der er <u>ikke</u> observeret klinisk signifikante interaktioner mellem nelfinavir og nukleosidanaloger. For øjeblikket er der ikke påvist utilstrækkelig virkning af zidovudin i centralnervesystemet, som kan sættes i forbindelse med den beskedne reducere i zidovudins plasmakoncentrationer, når det administreres sammen med nelfinavir. Da det antages, at didanosin indgives på tom mave, bør VIRACEPT administreres (med et måltid) en time efter eller mere end to timer før didanosin.
Proteasehæmmere		
Ritonavir 500 mg enkeltdosis (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig i 6 dage)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir Cmax ↔ Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne
Ritonavir 500 mg 2 gange daglig, 3 doser (nelfinavir 750 mg enkeltdosis)	Ritonavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne
Ritonavir 100 mg eller 200 mg 2 gange daglig (nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig administreret om morgenen)	Ritonavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 20 % M8 metabolit AUC ↑ 74 %	Der var ikke signifikant forskel mellem de påvirkninger de lave doser af ritonavir (hverken 100 eller 200 mg 2 gange daglig) havde på nelfinavir og M8's AUC. Den kliniske betydning af dette fund er ikke fastslået.
Ritonavir 100 mg eller 200 mg 2 gange daglig (nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig administreret om aften)	Ritonavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metabolit AUC ↑ 86 %	
Indinavir 800 mg enkeltdosis (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig i 7 dage)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir Cmax ↔ Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt	Sikkerheden ved kombinationen indinavir og nelfinavir er ikke fastlagt
Indinavir 800 mg hver 8. time i 7 dage (nelfinavir 750 mg enkeltdosis)	Indinavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 83 %	
Saquinavir 1200 mg enkeltdosis (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig i 4 dage)	Saquinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavirkoncentrationer er ikke målt	
Saquinavir 1200 mg 3 gange daglig (nelfinavir 750 mg enkeltdosis)	Saquinavirkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg 3 gange daglig (nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir Cmin ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af produkterne
Delavirdin 400 mg 3 gange daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Sikkerheden ved kombinationen er ikke fastlagt. Kombinationen anbefales ikke.
Nevirapin		Dosisjustering er ikke nødvendig når nevirapin administreres sammen med nelfinavir.
Antiinfektive lægemidler		
Rifabutin 300 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Det er nødvendigt at nedsætte dosering af rifabutin til 150 mg 1 gang daglig, når det indgives sammen med nelfinavir 750 mg 3 gange daglig eller 1250 mg 2 gange daglig.
Rifabutin 150 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 750 mg 3 gange daglig)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Det er nødvendigt at nedsætte dosering af rifabutin til 150 mg 1 gang daglig, når det indgives sammen med nelfinavir 750 mg 3 gange daglig eller 1250 mg 2 gange daglig.
Rifampicin 600 mg 1 gang daglig i 7 dage (Nelfinavir 750 mg hver 8. time i 5-6 dage)	Rifampicin koncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Samtidig brug af rifampicin og nelfinavir er kontraindiceret
Ketoconazol	Ketoconazol koncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Samtidig administration af nelfinavir og en kraftig CYP3A-hæmmer, ketoconazol, resulterede i en 35 % stigning i nelfinavirs plasma AUC. Disse ændringerne i nelfinavir-koncentrationerne anses ikke for at være klinisk signifikante og dosisjustering er ikke nødvendig når ketoconazol og nelfinavir administreres samtidig.
Orale kontrceptiva		
17 α -ethinylestradiol 35 μ g 1 gang daglig i 15 dage (Nelfinavir 750 mg hver 8. time i 7 dage)	Ethinylestradiol AUC ↓ 47 % Nelfinavir koncentrationer er ikke målt	Kontrceptiva med ethinylestradiol bør ikke administreres sammen med nelfinavir. Alternative kontrceptiva bør overvejes.
Norethindron 0,4 mg 1 gang daglig i 15 dage (Nelfinavir 750 mg hver 8. time i 7 dage)	Norethindron AUC ↓ 18 % Nelfinavir koncentrationer er ikke målt	Kontrceptiva med norethindron bør ikke administreres sammen med nelfinavir. Alternative kontrceptiva bør overvejes.

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner)		
		Siden forhøjede koncentrationer af HMG-CoA-reduktasehæmmere kan forårsage myopati inklusiv rhabdomyolyse anbefales det ikke at kombinere disse lægemidler med nelfinavir.
Simvastatin og lovastatin (Nelfinavir 1.250 mg 2 gange daglig)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ koncentrationer er ikke målt	Kombinationen af simvastatin eller lovastatin og nelfinavir er kontraindiceret (se Kontraindikationer) .
Atorvastatin 10 mg 1 gang daglig (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig)	Atorvastatin AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC koncentrationer er ikke målt	Atorvastatins metabolisme er mindre afhængig af CYP3A4. Når det administreres sammen med nelfinavir bør den lavest mulige dosis af atorvastatin administreres.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Pravastatin og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A4, og interaktioner forventes ikke med nelfinavir. Hvis behandling med HMG-CoA-reduktasehæmmere er indiceret i kombination med nelfinavir, anbefales pravastatin eller fluvastatin. Rosuvastatin kan også administreres med nelfinavir, men patienterne bør monitoreres.
Antikonvulsiva		
Phenytoin 300 mg 1 gang daglig i 7 dage (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig i 14 dage)	Phenytoin AUC ↓ 29 % Frit phenytoin ↓ 28 %	Dosisjustering for nelfinavir anbefales ikke. Nelfinavir kan forårsage et nedsat AUC for phenytoin. Derfor bør phenytoinkoncentrationerne overvåges, når det administreres samtidig med nelfinavir.
Syrepumpehæmmere		
Omeprazol 20 mg 2 gange daglig i 4 dage administreret 30 minutter før nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig i 4 dage)	Omeprazolkoncentrationer er ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir Cmax ↓ 37 % Nelfinavir Cmin ↓ 39 % M8 metabolit AUC ↓ 92 % M8 metabolit Cmax ↓ 89 % M8 metabolit Cmin ↓ 75 %	Omeprazol bør ikke administreres sammen med nelfinavir. Absorptionen af nelfinavir kan være nedsat i situationer, hvor det gastriske pH er øget uden hensynstagen til årsagen. Samtidig administration af nelfinavir og omeprazol kan forårsage tab af virologisk respons og derfor er samtidig brug kontraindiceret. Forsigtighed anbefales når nelfinavir administreres sammen med andre syrepumpehæmmere

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Sedativa/ansiolytika		
Midazolam	Der er ikke foretaget en undersøgelse af lægemiddelinteraktionen for samtidig administration af nelfinavir og benzodiazepiner.	Midazolam metaboliseres i stor udstrækning af CYP3A4. Samtidig administration af midazolam og nelfinavir kan forårsage en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Baseret på data fra andre CYP3A4-hæmmere forventes midazolams plasmakoncentrationer at være signifikant højere, når midazolam administreres oralt. Nelfinavir bør derfor ikke administreres sammen med oralt administreret midazolam. Samtidig administration af nelfinavir og parenteralt midazolam bør foregå på en intensivafdeling eller et lignende sted, hvor nøje klinisk overvågning og passende medicinsk behandling kan foretages i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, særligt hvis der administreres mere end en enkelt dosis af midazolam.
H₁-receptorantagonist, 5-HT-agonist		
Terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir øger plasmakoncentrationerne af terfenadin. Lignende interaktioner er sandsynlige for astemizol og cisaprid.	Nelfinavir må ikke administreres samtidig med terfenadin, astemizol eller cisaprid på grund af muligheden for alvorlige og/eller livstruende hjertearytmier.
Endothelinreceptorantagonister		
Bosentan	Ikke undersøgt. Samtidig brug af bosentan og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af bosentan.	Ved samtidig administration af nelfinavir, bør patientens bosentan-tolerabilitet overvåges.
Analgetika		
Methadon 80 mg + 21 mg 1 gang daglig > 1 måned (Nelfinavir 1250 mg 2 gange daglig i 8 dage)	Methadon AUC ↓ 47 %	Ingen af forsøgspersonerne udviklede abstinenssymptomer i dette studie. På grund af farmakokinetiske ændringer kan det dog forventes, at nogle patienter, som får denne kombination, vil udvikle abstinenssymptomer og vil behøve en højere methadondosis. Methadons AUC kan falde ved samtidig administration af nelfinavir. Derfor kan det være nødvendigt med en højere methadondosis ved samtidig anvendelse af nelfinavir.

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Inhaleret/nasalt steroid		
Fluticason	↑ Fluticason	Samtidig brug af fluticasonpropionat og VIRACEPT kan øge plasmakoncentrationen af fluticasonpropionat. Bruges med forsigtighed. Overvej alternativer til fluticasonpropionat, som ikke metaboliseres af CYP3A4, såsom beclomethason, specielt ved langvarigt brug.
Antidepressiva		
Trazodon	↑ Trazodon	Samtidig brug af trazodon og VIRACEPT kan øge plasmakoncentrationen af trazodon. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed, og en lavere dosis af trazodon bør overvejes.
PDE-5-hæmmere til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH)		
Tadalafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af tadalafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af tadalafil.	Samtidig administration af VIRACEPT og tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke.
Sildenafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af sildenafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af sildenafil.	Sildenafil er kontraindiceret ved samtidig administration af VIRACEPT (se kontraindikationer)
PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunction (ED)		
Tadalafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af tadalafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af tadalafil.	Kan anvendes under nøje overvågning for bivirkninger forbundet med øget eksponering for tadalafil.
Sildenafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af sildenafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af sildenafil.	Sildenafil kan anvendes ved en startdosis, der ikke overstiger 25 mg indenfor 48 timer. Anvend under nøje overvågning for bivirkninger forbundet med øget eksponering for sildenafil.
Vardenafil	Ikke undersøgt. Samtidig brug af vardenafil og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af vardenafil.	Kan anvendes under nøje overvågning for bivirkninger forbundet med øget eksponering for vardenafil.
Antipod og a-fremstilling		
Colchicin	Ikke undersøgt. Samtidig brug af colchicin og nelfinavir kan øge plasmaniveauet af colchicin.	Hvis behandling med nelfinavir er påkrævet anbefales reduktion af colchicin-dosis eller afbrydelse af colchicin-behandlingen hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion. Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør ikke behandles med colchicin og nelfinavir samtidig (se pkt. 4.4).

Lægemiddel opdelt efter terapeutiske områder (dosering af nelfinavir anvendt i studie)	Påvirkninger på lægemiddelkoncentrationer % ændring	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Naturlægemidler		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Plasmakoncentrationerne af nelfinavir kan reduceres ved samtidig brug af urtepræparatet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette skyldes, at perikon inducerer lægemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Naturlægemidler, som indeholder perikon, må ikke anvendes samtidig med nelfinavir. Hvis en patient allerede tager perikon, skal brug af perikon ophøre og virusmængden, og om muligt, nelfinavirkoncentrationer kontrolleres. Nelfinavirkoncentrationer kan stige ved ophør med perikon og det kan blive nødvendigt at justere dosis af nelfinavir. Den inducerende effekt af perikon kan vare ved i mindst 2 uger efter ophør af behandling.

↑ Indikerer stigning, ↓ indikerer fald, ↔ indikerer minimal ændring (< 10 %)

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke set behandlingsrelaterede bivirkninger i reproduktionsteknologiske undersøgelser på rotter i doser, som medfører systemisk eksponering for lægemidlet svarende til den kliniske dosis. Der er begrænsede kliniske erfaringer med gravide kvinder. VIRACEPT bør kun gives under graviditet hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici for fostret.

For at undgå overførelse af hiv anbefales det at hiv-smittede kvinder ikke under nogen omstændigheder ammer deres spædbørn. Undersøgelser på lakterende rotter viste, at nelfinavir udskilles i maternel mælk. Der foreligger ingen data om udskillelse af nelfinavir i human modermælk. Hvis mødre tager VIRACEPT, bør de instrueres i at afbryde amningen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

VIRACEPT påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af VIRACEPT 250 mg tabletter blev undersøgt i kontrollerede kliniske studier, som omfattede mere end 1500 patienter. De fleste patienter fik enten 750 mg tre gange daglig alene eller i kombination med nukleosidanaloger eller 1250 mg to gange daglig i kombination med nukleosidanaloger. Følgende uønskede hændelser, der i det mindste har en mulig sammenhæng med nelfinavir (dvs. bivirkninger) og som rapporteredes hyppigst var: Diarré, kvalme og udslæt. De uønskede virkninger er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed indenfor hver frekvensgruppering.

Bivirkninger fra kliniske studier med nelfinavir

Bivirkninger fra kliniske studier er anført i tabel 2. Listen indeholder også tydelige laboratorieabnormaliteter, som har været observeret med nelfinavir (ved 48 uger).

Tabel 2: Forekomst af bivirkninger og tydelige laboratorie-abnormaliteter fra fase II- og III-studier. (Meget almindelige ($\geq 10\%$); almindelige ($\geq 1\%$ og $< 10\%$))

Organklasser	Bivirkninger	
Bivirkningsfrekvens	Grad 3&4	Alle grader
<i>Mave-tarmkanalen</i>		
Meget almindelig		Diarré
Almindelig		Kvalme, flatulens
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Almindelig		Udslæt
<i>Undersøgelser</i>		
Almindelig		Øget alanin-aminotransferase, øget aspartat-aminotransferase, neutropeni, øget blod-kreatin-phosphokinase, nedsat neutrofil antal.

Børn og nyfødte:

Et samlet antal på cirka 400 patienter fik nelfinavir i pædiatriske behandlingsforsøg (studie 524, 556, PACTG377/725 og PENTA-7) i op til 96 uger. Bivirkningsprofilen set under pædiatriske kliniske studier var tilsvarende den for voksne. Diarré var den mest almindelige rapporterede bivirkning hos børn. Neutropeni/leukopeni var den mest observerede laboratorie-abnormalitet. Under disse forsøg var der færre end 13 % af alle patienterne, som afbrød behandlingen på grund af uønskede hændelser.

Erfaringer efter markedsføring med nelfinavir

Nedenfor er opsummeret alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger fra spontane rapporter efter markedsføring (hvor nelfinavir blev givet som eneste proteasehæmmer eller i kombination med anden antiretroviral behandling), der ikke tidligere er nævnt i pkt. 4.8, og for hvilke en kausal sammenhæng med nelfinavir ikke kan udelukkes. Da disse data kommer fra det spontane rapporteringssystem, er frekvensen af disse bivirkninger ikke bekræftet.

Immunsystemet:

Ikke almindelig ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Overfølsomhed inklusive bronkospasme, pyreksi, kløe, ansigtsødem og makulopapulær udslæt eller bulløs dermatitis.

Metabolisme og ernæring:

Ikke almindelig – sjælden ($< 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Antiretroviral kombinationsbehandling er, hos patienter med hiv, associeret med omfordeling af kropsfedt (erhvervet lipodystrofi), inklusive tab af perifert subkutant fedt og subkutant fedt i ansigtet, øget intraabdominalt og visceralt fedt, brysthypertrofi og dorsocervikal fedtakkumulering (lipohypertrofi, bøffel-pukkel).

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Nyopstået diabetes mellitus eller eksacerbation af eksisterende diabetes mellitus.

Mave-tarmkanalen:

Ikke almindelig ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Opkastning, pancreatitis/forhøjet blodamylase.

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Oppustet mave

Lever og galdeveje:

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatitis, stigning i leverenzymmer og ikterus, når nelfinavir er anvendt i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Forhøjet blod-kreatinphosphokinase, myalgi, myositis og rhabdomyolyse er rapporteret med PI, specielt i kombination med nukleosidanaloger.

Vaskulære sygdomme:

Sjælden ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Øget spontan blødning hos patienter med hæmofili.

Hud og subkutane væv:

Meget sjælden ($\leq 0,01\%$), herunder enkeltstående indberetninger: Erythema multiforme

Pædiatrisk population:

Yderligere bivirkninger har været rapporteret efter markedsføring og er anført nedenfor. Frekvenserne for bivirkningerne er ukendte, da disse data kommer fra det spontane rapporteringssystem: Hypertriglyceridæmi, anæmi, forhøjet mælkesyre i blodet og pneumoni.

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretroviral lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Antiretroviral kombinationsbehandling er blevet associeret med metaboliske abnormaliteter såsom forhøjede triglycerider og kolesterol i blodet, insulinresistens, hyperglykæmi og hyperlaktæmi. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Erfaring med akut overdosering af VIRACEPT hos mennesket er begrænset. Der er ingen specifik modgift for overdosering af nelfinavir. Hvis det er indiceret bør det uabsorberede nelfinavir fjernes ved opkastning eller maveudskylning. Administration af aktivt kul kan også anvendes som hjælp til at fjerne det uabsorberede nelfinavir. Da nelfinavir er kraftigt proteinbundet er det ikke sandsynligt at dialyse kan fjerne det fra blodet i væsentlig grad.

Overdosering af nelfinavir kan teoretisk være associeret med forlængelse af QT intervallet i EKG'et (se også pkt. 5.3). Overdoserede patienter skal derfor overvåges.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Direkte virkende antivirale lægemidler, ATC kode: J05 A E04

Virkningsmekanisme: Hiv-protease er et enzym, som er nødvendigt for den proteolytiske spaltning af virus-polyprotein-kursorer til de individuelle proteiner, som findes i smitsom hiv. Spaltningen af disse virus-polyproteiner er essentiel for modning af en smitsom virus. Nelfinavir bindes reversibelt til den aktive del af hiv-protease og forebygger spaltning af polyproteiner, hvilket medfører dannelsen af umodne, ikke-smittende viruspartikler.

Antiviral aktivitet in vitro: Nelfinavirs antivirale aktivitet *in vitro* er demonstreret i både akutte og kroniske hiv-infektioner i lymfoblastoide cellerlinjer, perifere blodlymfocytter og monocytter/makrofager. Nelfinavir viste sig at være aktiv over for en lang række laboriestammer og kliniske rendyrkninger af hiv-1- og hiv-2-stammen ROD. EC₉₅ (95 % effektiv koncentration) for nelfinavir var fra 7 til 111 nM (middelværdi på 58 nM). Nelfinavir demonstrerede additive til synergistiske virkninger over for hiv i kombination med de reverse transkriptasehæmmere zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) og stavudin (d4T) uden øget cytotoxicitet.

Resistens: Viralt udbrud fra nelfinavir kan forekomme via virale proteasemutationer i aminosyrepositioner 30, 88 og 90.

In vitro: Hiv-isolater med reduceret følsomhed over for nelfinavir er blevet isoleret *in vitro*. I de kliniske studier blev isolater fra udvalgte patienter, som var behandlet med nelfinavir alene eller i kombination med reverse transkriptasehæmmere, monitoreret i 2 til 82 uger for fænotypiske (n=19) og genotypiske forandringer (n=195, heraf kunne 157 vurderes). Der blev opdaget en eller flere virale proteasemutationer ved aminosyrepositionerne 30, 35, 36, 46, 71, 77 og 88 hos >10 % af patienterne med vurderbare isolater. Af 19 patienter, hos hvem der blev foretaget både fænotypiske og genotypiske analyser på kliniske isolater, viste 9 isolater nedsat følsomhed (med en faktor 5 til 93) overfor nelfinavir *in vitro*. I isolaterne fra alle 9 patienter var der en eller flere mutationer i det virale proteasegen. Aminosyreposition 30 viste sig at være det hyppigste mutationssted.

Krydsresistens in vitro: Hiv-isolater fra 5 patienter i behandling med nelfinavir viste nedsættelse (med en faktor 5 til 93) af følsomheden overfor nelfinavir *in vitro* sammenlignet med matchede isolater ved baseline, men ingen tilsvarende nedsættelse af følsomheden overfor indinavir, ritonavir, saquinavir eller amprenavir *in vitro*. Omvendt viste 6 af 7 kliniske isolater med nedsat følsomhed overfor ritonavir (med en faktor 8 til 113) *in vitro*, sammenlignet med baseline, også nedsat følsomhed overfor nelfinavir *in vitro* (med en faktor 5 til 40), efter behandling med ritonavir. Et hiv-isolat fra en patient, som fik saquinavir, viste nedsat følsomhed overfor saquinavir (med en faktor 7), men ingen tilsvarende nedsættelse af følsomheden overfor nelfinavir. Krydsresistens mellem nelfinavir og reverse transkriptasehæmmere er usandsynlig på grund af de forskellige involverede enzyms angrebepunkt. Kliniske isolater (n=5) med nedsat følsomhed overfor zidovudin, lamivudin eller nevirapin forbliver fuldt følsomme overfor nelfinavir *in vitro*.

In vivo: Hos patienter, der fik nelfinavir-monoterapi eller nelfinavir i kombination med zidovudin og lamivudin eller stavudin, var den overordnede hyppighed af D30M-mutationer i den virale protease hos vurderbare isolater (n=157) 54,8 %. Den overordnede hyppighed af andre mutationer relateret til primær PI resistens var 9,6 % for L90M-substitution, mens substitutioner ikke blev set ved positionerne 48, 82 og 84.

Kliniske farmakodynamiske egenskaber: Det er dokumenteret, at behandling med nelfinavir alene eller i kombination med andre antiretrovirusmidler nedsætter virusbelastningen og øger CD4-celletællingen hos hiv-1-seropositive patienter. Fald i hiv-RNA observeret ved nelfinavir-monoterapi var mindre udpræget og af kortere varighed. Nelfinavirs virkning (alene eller kombineret med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører, CD4-celletal og virus-RNA blev evalueret i adskillige undersøgelser af hiv-1-smittede patienter.

Effekten af BID-regimet er evalueret overfor TID-regimet med VIRACEPT 250 mg tabletter, hovedsageligt hos PI-naive patienter. En åben, randomiseret undersøgelse sammenlignede suppression af hiv-RNA efter hhv. nelfinavir 1250 mg BID og nelfinavir 750 mg TID hos PI-naive patienter, som også fik stavudin (30-40 mg BID) og lamivudin (150 mg BID).

Antal patienter med hiv RNA under LOQ (sensitive og ultrasensitive assays) ved uge 48				
Assay	Analysis	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	95 % CI
Sensitiv	Observerede data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensitiv	Observerede data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = behandlingssvigt

BID-regimet viste statistisk signifikante højere peak nelfinavirplasmaværdier versus TID-regimet. Små, ikke statistisk signifikante forskelle blev observeret for andre farmakokinetiske parametre uden tendens til at favorisere det ene regime fremfor det andet. Selvom undersøgelse 542 ikke viste statistisk signifikante forskelle mellem de to regimer med hensyn til effekt i en overvejende antiretroviral naiv population, kendes signifikansen af disse fund for antiretrovirale behandlede patienter ikke.

I et studie af 297 hiv-1-seropositive patienter som fik zidovudin og lamivudin sammen med nelfinavir (i to forskellige doser) eller zidovudin eller lamivudin alene, var gennemsnitsbaseline CD4-celletallet 288 celler/mm³ og gennemsnitsbaseline hiv-RNA i plasmе var 5,21 log¹⁰ kopier/ml (160.394 kopier/ml). Gennemsnitsreduktion i plasma-hiv-RNA ved anvendelse af PCR assay (< 400 kopier/ml) ved 24 uger var 2,33 log¹⁰ i patienter, der fik kombinationsterapi med nelfinavir 750 mg tre gange daglig sammenlignet med 1,34 log¹⁰ hos patienter, der alene fik zidovudin og lamivudin. Efter 24 uger var der 81 % og 8 % af patienterne, hvis plasma-hiv-RNA var faldet til under prøvens detektionsgrænse (< 400 kopier/ml) i hhv. gruppen, der fik 750 mg nelfinavir 3 gange daglig sammen med zidovudin og lamivudin, og gruppen der fik zidovudin og lamivudin. Middel-CD4-celletallet efter 24 uger steg med hhv. 150 og 95 celler/mm³ i gruppen, der fik 750 mg nelfinavir tre gange daglig sammen med zidovudin og lamivudin sammenlignet med gruppen, der fik zidovudin og lamivudin. Efter 48 uger var 75 % af patienterne, som fik 750 mg nelfinavir tre gange daglig sammen med zidovudin og lamivudin stadig under prøvens detektionsgrænse (< 400 kopier/ml). I denne gruppe steg CD4-celletallet med mere end 198 celler/mm³ efter 48 uger.

Der blev ikke set signifikante forskelle mht. sikkerhed og tolerabilitet mellem BID- og TID-armen. Procentvis var der i begge arme lige mange patienter med bivirkninger, uanset sværhedsgrad og uanset sammenhæng med forsøgsmedicinen.

Plasmakoncentrationerne af visse hiv-1-proteasehæmmere, som overvejende metaboliseres af CYP3A4, kan øges ved samtidig administration af lavdosis ritonavir, som hæmmer denne metabolisme. Behandlingsregimerne for flere proteasehæmmere som er subjekt for denne interaktion, kræver samtidig administration af lavdosis ritonavir ("boosting") for at øge plasmakoncentrationerne og optimere den antivirale virkning. Plasmakoncentrationerne af nelfinavir, som fortrinsvis metaboliseres af CYP2C19 og kun delvis af CYP3A4, øges kun lidt ved samtidig administration af ritonavir og derfor er det ikke nødvendigt at administrere nelfinavir samtidig med lavdosis ritonavir. To studier har sammenlignet sikkerhed og effekt af nelfinavir (ikke-boostet) med ritonavir-boostede proteasehæmmere, begge i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Studie M98-863 er en randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse med 653 antiretroviral-behandlingsnaive patienter, hvor lopinavir/ritonavir (400/100 mg to gange daglig, n=326) blev sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre gange daglig, n=327), begge i kombination med lamivudin (150 mg to gange daglig) og stavudin (40 mg to gange daglig). Den mediane baseline hiv-1-RNA var hhv. 4,98 log¹⁰ kopier/ml og 5,01 log¹⁰ kopier/ml i nelfinavir- og lopinavir/ritonavirgrupperne. Det mediane baseline CD4+ celletal var 232 celler/mm³ i begge grupper. Efter 48 uger havde 63 % af nelfinavirpatienterne og 75 % af lopinavir/ritonavirpatienterne < 400 kopier/ml hiv-1-RNA, hvorimod 52 % af nelfinavirpatienterne og 67 % af lopinavir/ritonavirpatienterne havde < 50 kopier/ml hiv-1-RNA (intent-to-treat, manglende = svigt). Den gennemsnitlige stigning fra baseline i CD4+ celletallet efter 48 uger var henholdsvis 195 celler/mm³ og 207 celler/mm³ i nelfinavir- og lopinavir/ritonavirgrupperne. Efter 48 ugers behandling havde en statistisk signifikant større del af patienterne i lopinavir/ritonavir-armen < 50 kopier/ml hiv-1-RNA sammenlignet med nelfinavir-armen.

Studie APV3002 er en randomiseret, åben undersøgelse med 649 antiretroviral-behandlingsnaive patienter med fremskreden hiv-sygdom, hvor fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg én gang daglig n=322) blev sammenlignet med nelfinavir (1250 mg to gange daglig, n=327), i begge tilfælde kombineret med lamivudin (150 mg to gange daglig) og abacavir (300 mg to gange daglig). Den mediane baseline hiv-1-RNA var 4,8 log¹⁰ kopier/ml i begge behandlingsgrupper. Det mediane baseline CD4+ celletal var henholdsvis 177 og 166 x10⁶ celler/l i nelfinavir- og fosamprenavir/ritonavirgrupperne. Efter 48 uger vist non-inferiority, idet 68 % af patienterne i nelfinavirgruppen og 69 % af patienterne behandlet med fosamprenavir/ritonavir havde < 400 kopier/ml plasma hiv-1-RNA, mens 53 % af nelfinavir- og 55 % af fosamprenavir/ritonavirpatienterne havde < 50 kopier/ml hiv-1-RNA (intent-to-treat, rebound/seponering = svigt). Den mediane stigning fra baseline i CD4+ celletallet efter 48 uger var 207 celler/mm³ og 203 celler/mm³ for henholdsvis nelfinavir- og fosamprenavir/ritonavirgrupperne.

Virologisk svigt var større i nelfinavirgruppen (17 %) end i fosamprenavir/ritonavirgruppen (7 %). Behandlingsfremkaldt NRTI resistens var signifikant mindre hyppigt med fosamprenavir/ritonavir sammenlignet med nelfinavir (13 % mod 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nelfinavirs farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret hos raske frivillige og hos hiv-smittede patienter. Der blev ikke observeret nogen væsentlige forskelle mellem raske frivillige og hiv-smittede patienter.

Absorption: Efter en enkelt eller multiple orale doser af 500 til 750 mg (to til tre 250 mg tabletter) indtaget sammen med føde blev peak-plasmakonzentrationerne for nelfinavir typisk opnået efter 2 til 4 timer.

Efter multipel dosering med 750 mg hver 8. time i 28 dage (steady-state), var gennemsnit for peak-plasmakonzentrationer (C_{max}) 3-4 $\mu\text{g/ml}$ og plasmakonzentrationerne inden næste dosis (trough) var 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Der fandtes en stigning i nelfinavirplasmakonzentrationerne efter enkelte doser, større end svarende til øgningen i dosis. Dette blev imidlertid ikke observeret efter multipel dosering.

Et farmakokinetisk studie hos hiv-positive patienter sammenlignede 1250 mg (5 tabletter á 250 mg) to gange daglig med 750 mg (3 tabletter á 250 mg) tre gange daglig, begge i 28 dage. De patienter, der fik VIRACEPT to gange daglig ($n=10$) opnåede C_{max} nelfinavir på $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ og trough-konzentrationer om morgenen og aftenen på hhv. $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ og $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. De patienter, der fik VIRACEPT tre gange daglig ($n=11$) opnåede C_{max} nelfinavir på $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ og trough-konzentrationer om morgenen og aftenen på hhv. $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ og $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Forskellen mellem trough-konzentrationerne om morgenen og om eftermiddagen eller aftenen efter behandling to eller tre gange daglig blev også observeret hos raske frivillige, hos hvem dosisintervallerne var præcis 8 eller 12 timer.

Nelfinavirs farmakokinetik er den samme for BID- og TID-administration. Hos patienter var nelfinavir AUC_{0-24} $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$ ($n=10$) ved administration af 1250 mg to gange daglig og $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$ ($n=11$) ved administration af 750 mg tre gange daglig. For begge grupper er trough-konzentrationerne i hele dosisintervallet mindst tyve gange højere end middel- IC_{95} . Der er ikke etableret klinisk relevans for at relatere *in vitro* mål med lægemiddeleffekt og klinisk udfald. Efter enkelt doser observeredes en større stigning i nelfinavirplasmakonzentrationen end svarende til dosis-proportionaliteten; dette blev dog ikke set efter multipel dosering.

Den absolutte biotilgængelighed af VIRACEPT er ikke fastlagt.

Virkning af føde på oral absorption

Føde øger nelfinavirs eksponering og formindsker nelfinavirs farmakokinetiske variabilitet i forhold til fastende tilstand. I et studie fik raske frivillige en enkelt dosis på 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) i fastende tilstand eller efter indtagelse af føde (tre måltider med forskelligt kalorie- og fedtindhold). I et andet studie fik raske frivillige en enkelt dosis på 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) i fastende tilstand eller efter indtagelse af føde (to måltider med forskelligt fedtindhold). Resultaterne fra de to studier er opsummeret nedenunder.

Stigning i AUC, C_{max} og T_{max} for nelfinavir efter indtagelse af føde i forhold til fastende tilstand efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antal kcal.	% fedt	Antal forsøgspersoner	Stigning i AUC	Stigning i C_{max}	Stigning i T_{max} (timer)
125	20	$n=21$	2,2 gange	2,0 gange	1,00
500	20	$n=22$	3,1 gange	2,3 gange	2,00
1000	50	$n=23$	5,2 gange	3,3 gange	2,00

Stigning i AUC, C_{max} og T_{max} for nelfinavir efter indtagelse af føde med lavt fedtindhold (20 %) versus højt fedtindhold (50 %) i forhold til fastende tilstand efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antal kcal.	% fedt	Antal forsøgspersoner	Stigning i AUC	Stigning i C _{max}	Stigning i T _{max} (timer)
500	20	n=22	3,1 gange	2,5 gange	1,8
500	50	n=22	5,1 gange	3,8 gange	2,1

Nelfinavirs eksponering øges med stigende kalorie- eller fedtindhold i måltiderne, der indtages sammen med VIRACEPT.

Fordeling: Nelfinavir i serum er kraftigt proteinbundet ($\geq 98\%$). Den beregnede fordelingsvolumen i både dyr og mennesker er 2-7 l/kg, som overstiger legemets vandfase, hvilket tyder på en stor penetration af nelfinavir ind i væv.

Metabolisme: *In vitro* studier viste, at forskellige isoformer af cytokrom P450 inklusive CYP3A, CYP2C19/C9 og CYP2D6 er ansvarlige for metabolisering af nelfinavir. I plasma blev der fundet én hovedmetabolit og flere mindre oxidative metabolitter. Den oxidative hovedmetabolit M8 (*tert-butyl* hydroxynelfinavir) har *in vitro* antiviral aktivitet, som er lig moderstoffet, og dets dannelse er katalyseret af det polymorfe cytokrom CYP2C19. Den videre nedbrydning af M8 ser ud til at blive katalyseret af CYP3A4. Hos patienter med normal CYP2C19-aktivitet er plasmakoncentrationer af denne metabolit ca. 25 % af den totale nelfinavirrelaterede plasmakoncentration. Hos personer hvor CYP2C19 metaboliserer dårligt eller hos patienter, som samtidigt får stærke CYP2C19-hæmmere (se pkt. 4.5) forventes det, at plasmakoncentrationen af nelfinavir øges, mens koncentrationen af *tert-butyl* hydroxynelfinavir vil være ubetydelig eller ikke-målelig.

Elimination: Clearance efter enkelt oral indgift (24-33 l/d) og gentagen indgift (26-61 l/t) indikerer, at nelfinavir udviser medium til høj hepatisk biotilgængelighed. Terminalhalveringstiden i plasma var typisk 3,5 til 5 timer. Størstedelen (87 %) af en oral 750 mg dosis indeholdende ¹⁴C-nelfinavir blev genfundet i fæces; total fækal radioaktivitet bestod af nelfinavir (22 %) og en række oxidative metabolitter (78 %). Kun 1-2 % af dosis blev genfundet i urinen og hovedsagelig som uomdannet nelfinavir.

Farmakokinetik i specielle populationer.

Børn:

Hos børn mellem 2 og 13 år er nelfinavirs clearance efter oral indgift ca. 2 til 3 gange højere end hos voksne med stor variabilitet mellem individer. Ved administration af føde sammen med VIRACEPT oralt pulver eller tabletter ved en dosis på ca. 25-30 mg/kg tre gange dagligt opnås steady-state plasmakoncentrationer, svarende til dem der opnås hos voksne patienter, som fik 750 mg tre gange dagligt.

Nelfinavirs farmakokinetik er blevet undersøgt i 5 studier med pædiatriske patienter, der spænder aldersrækkevidde fra nyfødte og op til 13 år. Patienterne fik VIRACEPT enten tre gange daglig eller to gange daglig med føde eller i forbindelse med måltider. Dosering og tilhørende AUC₂₄ værdier opsummeres nedenunder.

Opsummering af steady-state AUC₂₄ for nelfinavir i pædiatriske studier

Protokol nr.	Dosering ¹	N ²	Alder	Føde indtaget med Viracept	AUC ₂₄ (mg.t/l) Aritmetisk gennemsnit ± standardafvigelse
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg 3 gange daglig	14	2-13 år	Pulver med mælk, modermælks-erstatning, budding eller vand som en del af et let måltid eller tablet indtaget med et let måltid	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg 2 gange daglig	6	3-11 år	Med føde	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg 3 gange daglig	4	2-9 måneder	Med mælk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg 2 gange daglig	12	2-9 måneder	Med mælk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg 2 gange daglig	10	6 uger	Pulver med vand, mælk, modermælks-erstatning, soja-modermælks-erstatning, sojamælk eller kosttilskud	44,1 ± 27,4
			1 uge		45,8 ± 32,1

¹ Protokolspecifik dosis (det aktuelle dosisinterval)

² N: Antal forsøgspersoner med farmakokinetiske resultater, som kunne vurderes

C_{trough}-værdier er ikke præsenteret i tabellen, idet de ikke er tilgængelige fra alle studier

Farmakokinetiske data er også tilgængelige fra 86 patienter (i alderen 2 til 12 år), som fik VIRACEPT 25-35 mg/kg 3 gange daglig i studie AG1343-556. De farmakokinetiske data fra studie AG1343-556 varierede mere end data fra andre studier, som blev udført i den pædiatriske population; 95 % konfidensintervallet for AUC₂₄ var 9 til 121 mg.t/l.

Overordnet er brugen af VIRACEPT i den pædiatriske population forbundet med stærkt varierende lægemiddelsponsering. Årsagen til denne store variabilitet kendes ikke, men kan skyldes den inkonsistente fødeindtagelse hos pædiatriske patienter.

Ældre:

Der findes ingen data for ældre patienter.

Leverinsufficiens:

Nelfinavirs flerdosis-farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos hiv-positive patienter med leverinsufficiens.

Nelfinavirs farmakokinetik efter en enkeltdosis på 750 mg blev undersøgt hos patienter med leverinsufficiens og hos raske frivillige. Der blev set en stigning på 49 % - 69 % af nelfinavirs AUC i den leverpåvirkede gruppe (Child-Turcotte klasse A til C) sammenlignet med den raske gruppe. Baseret på dette studie kan der ikke opstilles særlige dosisrekommendationer.

Et andet studie vurderede nelfinavirs steady-state farmakokinetik (1250 mg to gange daglig i 2 uger) hos voksne hiv-seronegative forsøgspersoner med mild (Child-Pugh A; n=6) eller moderat (Child-Pugh B; n=6) leverinsufficiens. Sammenlignet med kontrolforsøgspersoner med normal leverfunktion var AUC og C_{max} for nelfinavir ikke signifikant forskellige hos forsøgspersoner med mild

leverinsufficiens, men var øget med henholdsvis 62 % og 22 % hos forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I *in vitro* studier blev klonede humane kaliumkanaler fra hjertevæv (hERG) hæmmet ved høje koncentrationer af nelfinavir og dets aktive metabolit M8. hERG-kaliumkanalerne blev hæmmet med 20 % ved koncentrationer af nelfinavir og M8, der var omkring henholdsvis fire til fem gange og halvfjerds gange over det gennemsnitlige, frie, terapeutiske niveau i mennesker. I kontrast til dette blev der ikke observeret forhold, der tydede på forlængelsen af QT intervallet i EKG'et ved forsøg med lignende doser hos hunde eller i isoleret hjertevæv. Den kliniske relevans af disse *in vitro* data er ukendt. Data fra produkter, der forlænger QT intervallet indikerer dog, at en blokering af hERG-kaliumkanaler med mere end 20 % kan være klinisk relevant. Derfor skal potentialet for forlængelse af QT intervallet overvejes ved overdosering (se pkt. 4.9)

Akut og kronisk toksicitet: Akutte og kroniske toksikologiske undersøgelser med oral inddrift blev udført på mus (500 mg/kg/dag), rotte (op til 1.000 mg/kg/dag) og abe (op til 800 mg/kg/dag). Hos rotter fandtes øget levervægt og dosis-relateret thyroid follikulær cellehypertrofi. Hos aber blev der observeret vægttab og generel fysisk svækkelse sammen med generelle tegn på gastrointestinal toksicitet.

Mutagenicitet: *In vitro* og *in vivo* undersøgelser med og uden metabolisk aktivering har vist at nelfinavir ikke har nogen mutagen eller genotoksisk aktivitet.

Carcinogenicitet: To års carcinogenicitetsstudier med nelfinavirmesilat blev udført på rotter og mus. Hos mus viste administration af op til 1000 mg/kg/dag ikke tegn på nogen onkogen effekt. Hos rotter gav oral administration af 1000 mg/kg/dag igennem to år en forhøjet hyppighed af follikulære celleadenomer og carcinomer i thyreoidea i forhold til kontrolgruppen. Den systemiske belastning var 3-4 gange højere end hos mennesker, som fik terapeutiske doser. Administration af 300 mg/kg/dag medførte øget hyppighed af follikulære celleadenomer i thyreoidea. Det er vist at kronisk behandling af rotter med nelfinavir fremkalder effekter, som er konsistente med enzyminduktion, som prædisponerer rotter, men ikke mennesker for thyreoidea-neoplasmer. Vægten af evidens tyder på, at det er usandsynligt, at nelfinavir vil være carcinogent hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hver tablet indeholder følgende hjælpestoffer:

Tabletkærner:
Calciumsilicat,
Croscopolidon,
Magnesiumstearat,
Indigotin I (E132) som pulver.

Tabletovertræk:
Hypromellose
Glyceroltriacetat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage. Må ikke opbevares ved temperatur over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

VIRACEPT filmovertrukne tabletter leveres i HDPE plastikbeholdere, indeholdende enten 270 eller 300 tabletter, forsynet med børnesikrede polypropylenlæg med et polyethylenindlæg. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. januar 1998
Dato for seneste genregistrering: 23. januar 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver:

Roche Pharma AG
Emil-Barrell Strasse 1
D-79639 Grenzach / Wyhlen
Tyskland

VIRACEPT 250 filmovertrukne tabletter:

Roche Pharma AG
Emil-Barrell Strasse 1
D-79639 Grenzach / Wyhlen
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant

- **ANDRE BETINGELSER**

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 1, dateret 30. juli 2007, modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, som kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

PSUR: Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil indsende årlige PSURs.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLEDENDE SEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viracept 50 mg/g oralt pulver
Nelfinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Flasken indeholder 144 g oralt pulver. Hvert gram oralt pulver indeholder nelfinavirmeslat svarende til 50 mg nelfinavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulveret indeholder også sødestoffet aspartam (E951), saccharosepalmitat, kalium, naturlige og kunstige smagsstoffer og andre indholdsstoffer. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

144 g oralt pulver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rekonstrueres i flasken

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Opbevares i den originale beholder

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER

EU/1/97/054/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

viracept 50 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viracept 50 mg/g oralt pulver
Nelfinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert gram oralt pulver indeholder 50 mg nelfinavir (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også E951, saccharosepalmitat, kalium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

144 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rekonstitueres i flasken

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C
Opbevares i den originale beholder

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER

EU/1/97/054/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmovertrukne tabletter
Nelfinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 292,25 mg nelfinavirmesilat svarende til 250 mg nelfinavir som fri base.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Tabletten indeholder også farvestoffet indigotin (E132) og andre indholdstoffer.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

270 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

Opbevares i den originale beholder

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/97/054/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

viracept 250 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmovertrukne tabletter
Nelfinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg nelfinavir (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

270 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse
Læs indlægseddlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØRS DATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

Opbevares i den originale beholder

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/97/054/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmovertrukne tabletter
Nelfinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 292,25 mg nelfinavirmesilat svarende til 250 mg nelfinavir som fri base.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Tabletten indeholder også farvestoffet indigotin (E132) og andre indholdsstoffer.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

Opbevares i den originale beholder

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/054/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

viracept 250 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmovertrukne tabletter
Nelfinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg nelfinavir (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægseddlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØRS DATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

Opbevares i den originale beholder

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/054/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver Nelfinavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Viracept til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viracept
3. Sådan skal du tage Viracept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Hvad er Viracept

Viracept indeholder det aktive indholdsstof nelfinavir, som er en proteasehæmmer. Den tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes antiretrovirale lægemidler.

Hvad anvendes Viracept til

Viracept anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler for at:

- Bekæmpe hiv (human immunodefekt virus). Det hjælper med at reducere antallet af hiv-partikler i dit blod.
- Øge antallet af nogle af de celler i dit blod, som hjælper med at bekæmpe infektion. Disse kaldes CD4 hvide blodceller. De er særligt nedsat, når du har hiv. Det kan føre til en øget risiko for mange typer infektioner.

Viracept kan ikke helbrede hiv-infektionen. Du kan fortsat få infektioner eller andre sygdomme på grund af din hiv-infektion. Selv om du er i behandling med Viracept, kan du give hiv videre til andre gennem kontakt med blod eller ved seksuel kontakt. Derfor skal du fortsætte med at tage passende forholdsregler for at forhindre, at du giver virusen videre til andre, selv om du tager Viracept.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE VIRACEPT

Tag ikke Viracept hvis:

- Du er overfølsom (allergisk) over for nelfinavir eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført i afsnit 6 "Yderligere information").
- Du tager et af de lægemidler, der er anført i den første del af afsnit 2 under "Brug af anden medicin" og "Tag ikke Viracept".

Tag ikke Viracept, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Viracept

Tjek med din læge før du tager Viracept hvis:

- Du har nyreproblemer.
- Du har højt blodsukker (diabetes).
- Du har en sjælden blodsygdom, som findes i nogle familier, som kaldes hæmofili.
- Du har en leversygdom forårsaget af hepatitis B eller C. Din læge kan ønske at tage regelmæssige blodprøver.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Viracept.

Patienter med leversygdom

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som bliver behandlet med antiretrovirale lægemidler, har øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverskader, hvilket kan kræve blodprøver til kontrol af leverfunktionen. Tal med din læge, hvis du tidligere har haft en leversygdom.

Kropsfedt

Antiretroviral kombinationsbehandling kan forårsage ændringer i kropsformen på grund af ændringer i fedtfordelingen. Disse ændringer kan inkludere tab af fedt fra ben, arme og ansigt, øget fedt på maven og omkring indre organer, brystforstørrelse og fedtpukkel i nakken (bøffelnakke). Årsagen til og den langsigtede effekt af disse tilstande på helbredet kendes ikke på nuværende tidspunkt. Kontakt din læge, hvis du bemærker ændringer i kropsfedtet.

Tegn på tidligere infektioner

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft andre infektioner i forbindelse med deres hiv-infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at antihiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogle symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.

Knoglesygdom (knoglenekrose)

Nogle patienter, som tager antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som kaldes knoglenekrose (hvor knoglevæve dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom kan blandt andet være varigheden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, steroidbehandling, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere body mass index (BMI). Tegn på knoglenekrose er stivhed, ømhed og smerter i led (specielt i hofter, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du omgående informere din læge.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler. Det skyldes, at Viracept kan påvirke behandlingen med anden medicin, og anden medicin kan påvirke behandlingen med Viracept.

Tag ikke Viracept, og fortæl din læge eller på apoteket, hvis du tager nogle af de nedenstående lægemidler:

- Lægemidler lavet ud fra sekale som f.eks. cabergolin, ergotamin eller lisurid (mod Parkinsons sygdom eller migræne)
- Naturlægemidler, som indeholder perikon (mod depression eller til forbedring af dit humør)
- Rifampicin (mod tuberkulose)
- Terfenadin eller astemizol (mod allergi)
- Pimozid (anvendt mod psykiske sygdomme)
- Amiodaron eller quinidin (mod abnorm hjerterytme)
- Phenobarbital eller carbamazepin (mod epilepsi)
- Triazolam eller midazolam indtaget gennem munden (sovemedicin eller mod angst)

- Cisaprid (mod halsbrand eller problemer med dit fordøjelsessystem)
- Omeprazol (mod mavesår)
- Alfuzosin (mod forstørret blærehalskirtel (prostata))
- Sildenafil (mod pulmonal arteriel hypertension)
- Simvastatin eller lovastatin (til nedsættelse af kolesterol i blodet)

Tag ikke Viracept og fortæl din læge eller på apoteket, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller apoteket, før du tager Viracept.

Fortæl din læge eller på apoteket, hvis du tager nogle af de nedenstående lægemidler:

- Andre lægemidler mod hiv-infektion såsom ritonavir, indinavir, saquinavir og delavirdin, amprenavir, efavirenz eller nevirapin
- Orale præventionsmidler (p-piller). Viracept kan forhindre p-piller i at virke, så du skal bruge andre præventionsmetoder (som f.eks. kondom), mens du tager Viracept
- Calciumantagonister såsom bepridil (mod hjerteproblemer)
- Lægemidler, som undertrykker immunforsvaret, såsom tacrolimus eller ciclosporin
- Lægemidler, som hæmmer mavesyren, såsom lansoprazol
- Fluticason (mod høfeber)
- Phenytoin (mod epilepsi)
- Methadon (mod narkotikaafhængighed)
- Sildenafil (for at opnå eller bibeholde erektion)
- Tadalafil (mod pulmonal arteriel hypertension eller for at opnå eller bibeholde erektion)
- Vardenafil (mod pulmonal arteriel hypertension eller for at opnå eller bibeholde erektion)
- Ketoconazol, itraconazol eller fluconazol (mod svampinfektioner)
- Rifabutin, erythromycin eller clarithromycin (mod bakterielle infektioner)
- Midazolam administreret som injektion eller diazepam (mod angst eller til at hjælpe dig sove)
- Fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptylin eller trazodon (mod depression)
- Atorvastatin eller andre statiner (til nedsættelse af kolesterol i blodet)
- Salmeterol (mod astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL))
- Warfarin (for at nedsætte risikoen for blodpropper)
- Colchicin (mod podagraanfald eller familiær middelhavsfeber)
- Bosentan (mod pulmonal arteriel hypertension)

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Viracept.

Brug af Viracept sammen med mad og drikke

Tag Viracept med et måltid. Det hjælper din krop til at få det fulde udbytte af medicinen.

Graviditet, prævention og amning

- Tal med din læge før du tager Viracept, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Du må ikke amme, mens du tager Viracept, idet du kan give hiv videre til barnet
- Viracept kan forhindre orale præventionsmidler (p-piller) i at virke, så du bør bruge andre præventionsmetoder (som f.eks. kondom), mens du tager Viracept.
- Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Viracept vil påvirke din evne til at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Viracept

- Dette lægemiddel indeholder saccharose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- Dette lægemiddel indeholder aspartam, som er en fenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for patienter med fenylketonuri (PKU, Føllings sygdom).
- Dette lægemiddel er i det væsentlige kaliumfrit, idet det indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium per dosis.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Viracept.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE VIRACEPT

Tag altid Viracept nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. De sædvanlige doseringer beskrives nedenfor. Følg instruktionerne omhyggeligt for at få det fulde udbytte af Viracept.

Viracept pulver er til patienter, som ikke kan tage tabletter. Viracept-tabletter anbefales generelt til voksne og til ældre børn. Yngre børn, som er i stand til at tage tabletter, kan tage Viracept-tabletter i stedet for det orale pulver. Hvis du vil tage tabletter i stedet for, så se indlægs sedlen for Viracept 250 mg tabletter.

Hvordan Viracept skal blandes

Lægemedelpakningen indeholder to måleskeer:

- Hvid 1 grams (1 g) måleske,
- Blå 5 grams (5 g) måleske.

Afmål en strøgen skefuld pulver. Du kan bruge håndtaget på den anden måleske til at skrabe det ekstra pulver af med og dermed få en strøgen skefuld (se nedenstående billede).



- Du kan blande pulveret med lidt vand, mælk, modermælkserstatning, soja-modermælkserstatning, sojamælk, flydende kosttilskud eller budding.
- Hvis du blander pulveret, men indtager det ikke med det samme, kan du opbevare det i op til 6 timer i køleskab.
- Bland ikke pulveret med appelsinjuice, æblemos eller andre syreholdige væsker og madvarer. Det kan give dit lægemiddel en bitter smag.
- Indsæt ikke væske til pulveret i dets oprindelige beholder.

Brug af dette lægemiddel

- **Tag Viracept med et måltid. Det hjælper din krop til at få det fulde udbytte af medicinen.**
- Indtag hele den blanding du laver hver gang. Det sikrer, at du får den rigtige mængde af medicinen.
- Tag alle dine doser på det rigtige tidspunkt hver dag. Det gør at medicinen virker bedre.
- Stop ikke med at tage medicinen uden at tale med din læge først.

Hvor meget skal indtages

Voksne og børn ældre end 13 år

Viracept-pulver kan indtages enten to eller tre gange daglig med et måltid. Tabel 1 nedenfor viser den sædvanlige dosis.

Tabel 1

Dosis som tages af voksne og børn ældre end 13 år			
Hvor ofte du skal tage det	Antal måleskeer		Hvor meget du tager hver gang (i gram)
	Blå måleske (5 g)	Hvid måleske (1 g)	
To gange daglig	5	-	25 g
Tre gange daglig	3	-	15 g

Børn i alderen 3 til 13 år

Til børn i alderen 3 til 13 år beregnes den anbefalede dosis af Viracept-pulver ud fra deres kropsvægt. Du skal give lægemidlet til dit barn enten to eller tre gange daglig i forbindelse med et måltid.

De forskellige måder vises nedenfor i to separate tabeller.

- **Tabel 2:** Hvis du giver lægemidlet **to gange daglig**, skal du give 50-55 mg nelfinavir hver gang for hvert kg kropsvægt.
- **Tabel 3:** Hvis du giver lægemidlet **tre gange daglig**, skal du give 25-35 mg nelfinavir hver gang for hvert kg kropsvægt.

Tabel 2

Dosis som gives to gange daglig til børn i alderen 3 til 13 år			
Dit barns kropsvægt	Antal måleskeer		Hvor meget du giver hver gang (i gram)
	Blå måleske (5 g)	Hvid måleske (1 g)	
7,5 til 9,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 til 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 til 12 kg	2	plus 2	12 g
12 til 14 kg	2	plus 4	14 g
14 til 16 kg	3	plus 1	16 g
16 til 18 kg	3	plus 3	18 g
18 til 22 kg	4	plus 1	21 g
Over 22 kg	5	-	25 g

Tabel 3

Dosis som gives tre gange daglig til børn i alderen 3 til 13 år			
<u>Dit barns kropsvægt</u>	Antal måleskeer		<u>Hvor meget du giver hver gang (i gram)</u>
	Blå måleske (5 g)	Hvid måleske (1 g)	
7,5 til 8,5 kg	1		5 g
8,5 til 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 til 12 kg	1	plus 2	7 g
12 til 14 kg	1	plus 3	8 g
14 til 16 kg	2		10 g
16 til 18 kg	2	plus 1	11 g
18 til 22 kg	2	plus 3	13 g
Over 22 kg	3		15 g

Hvis du har taget for meget Viracept

Hvis du har taget mere Viracept, end du burde, skal du tale med en læge eller apoteket eller tage til den nærmeste skadestue med det samme. Tag lægemiddelpakningen med. Blandt andet kan meget høje doser af Viracept medføre problemer med din hjerterytme.

Hvis du har glemt at tage Viracept

Hvis du har glemt en dosis, så tag den, så snart du kommer i tanker om det.

- Hvis det er tæt på tidspunktet for den næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Viracept

Stop ikke med at tage dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Tag alle dine doser på det rigtige tidspunkt hver dag. Det gør, at medicinen virker bedre.

4. BIVIRKNINGER

Viracept kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever nogle af de nedenstående bivirkninger:

- **Allergiske reaktioner.** Symptomerne kan inkludere vejrtrækningsbesvær, feber, kløe, opsvulmet ansigt samt hududslæt, der i nogle tilfælde kan danne blister.
- **Øget blødning, hvis du har hæmofili.** Hvis du har hæmofili type A eller B, kan din blødning i sjældne tilfælde øges.
- **Knoglesygdom (knoglenekrose).** Symptomerne kan inkludere stivhed, ømhed og smerter i led (specielt i hofte, knæ og skulder) og bevægelsesbesvær. Nogle patienter, som tager antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen).
- **Infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft andre infektioner i forbindelse med deres hiv-infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at antihiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

Hvis du bemærker noget af ovenstående, skal du kontakte din læge med det samme.

Andre bivirkninger, hvor du bør tale med din læge

Hvis du får nogle af bivirkningerne på denne liste, eller hvis du bemærker nogle bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, skal du informere din læge.

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Diarré.

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- Udslæt.
- Luft i maven.
- Følelse af utilpashed.
- Lavt antal af en type hvide blodceller, som bekæmper infektioner (neutrofiler).
- Abnorme resultater i blodprøver, som måler hvor godt din lever og muskler fungerer.

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- Utilpashed.
- Betændelse i bugspytkirtlen. Symptomerne inkluderer stærke smerter i maven, der stråler over til ryggen.
- Antiretroviral kombinationsbehandling kan forårsage ændringer i kropformen på grund af ændringer i fedtfordelingen. Disse ændringer kan inkludere tab af fedt fra ben, arme og ansigt, øget fedt på maven og omkring indre organer, brystforstørrelse og fedtpukkel i nakken (bøffelnakke). Årsagen og den langsigtede effekt af disse tilstande på helbredet kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- Gulfarvning af hud eller øjne. Dette kan være symptomer på leverproblemer som f.eks. hepatitis eller gulsot.
- Alvorligt hududslæt (erythema multiforme)
- Opsvulmet mave.
- Højt blodsukker (diabetes) eller forværring af diabetes.
- I sjældne tilfælde er der rapporteret om smerter eller ømhed i musklerne samt muskelsvækkelse, især efter antiretroviral kombinationsbehandling med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelserne har i sjældne tilfælde været alvorlige og forårsaget muskeldegeneration (rhabdomyolyse).

Andre bivirkninger, som er blevet rapporteret:

- Antiretroviral kombinationsbehandling kan også forårsage forhøjet mælkesyre og sukker i blodet, hyperlipidæmi (øget fedt i blodet) og resistens mod insulin.
- Lavt antal røde blodceller (blodmangel).
- Lungesygdom (lungebetændelse).
- Tilfælde af diabetes mellitus eller forhøjede blodsukkerniveauer er rapporteret hos patienter, som fik denne behandling eller anden proteasehæmmer.

Bivirkninger hos børn

Cirka 400 børn (i alderen 0 til 13 år) fik Viracept i kliniske studier. Bivirkningerne set hos børn er tilsvarende dem set hos voksne. Den mest almindelige bivirkning hos børn er diarré. Bivirkningerne resulterede kun sjældent i at behandlingen med Viracept skulle stoppes.

5. OPBEVARING

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Viracept efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i original emballage.
- Den blandede opløsning kan opbevares i op til 6 timer i køleskab.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Viracept indeholder:

- Aktivt stof: nelfinavir. Hvert gram oralt pulver indeholder en mængde af nelfinavirmesilat, som svarer til 50 mg nelfinavir.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, maltodextrin, dikaliumphosphat, crospovidon, hypromellose, aspartam (E951), saccharosepalmitat samt naturligt og kunstigt smagsstof.

Udseende og pakningsstørrelser

Viracept 50 mg/g oralt pulver er et hvidt til off-white pulver. Det leveres i plastikflasker med børnesikrede plastiklåg. Hver flaske indeholder 144 gram pulver og leveres sammen med en 1 grams måleske (hvid) og en 5 grams måleske (blå).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Viracept, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 526 38 201

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Viracept på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

VIRACEPT 250 mg filmovertrukne tabletter Nelfinavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Viracept til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viracept
3. Sådan skal du tage Viracept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Hvad er Viracept

Viracept indeholder det aktive indholdsstof nelfinavir, som er en proteasehæmmer. Den tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes antiretrovirale lægemidler.

Hvad anvendes Viracept til

Viracept anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler for at:

- Bekæmpe hiv (human immunodefekt virus). Det hjælper med at reducere antallet af hiv-partikler i dit blod.
- Øge antallet af nogle af de celler i dit blod, som hjælper med at bekæmpe infektion. Disse kaldes CD4 hvide blodceller. De er særligt nedsat, når du har hiv. Det kan føre til en øget risiko for mange typer infektioner.

Viracept kan ikke helbrede hiv-infektionen. Du kan fortsat få infektioner eller andre sygdomme på grund af din hiv-infektion. Selv om du er i behandling med Viracept, kan du give hiv videre til andre gennem kontakt med blod eller ved seksuel kontakt. Derfor skal du fortsætte med at tage passende forholdsregler for at forhindre, at du giver virusen videre til andre, selv om du tager Viracept.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE VIRACEPT

Tag ikke Viracept hvis:

- Du er overfølsom (allergisk) over for nelfinavir eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført i afsnit 6 "Yderligere information").
- Du tager et af de lægemidler, der er anført i den første del af afsnit 2 under "Brug af anden medicin" og "Tag ikke Viracept".

Tag ikke Viracept, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Viracept:

Tjek med din læge før du tager Viracept hvis:

- Du har nyreproblemer.
- Du har højt blodsukker (diabetes).
- Du har en sjælden blodsygdom, som findes i nogle familier, som kaldes hæmofili.
- Du har en leversygdom forårsaget af hepatitis B eller C. Din læge kan ønske at tage regelmæssige blodprøver.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Viracept.

Patienter med leversygdom:

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som bliver behandlet med antiretrovirale lægemidler, kan have øget risiko for alvorlige og potentielt dødelige leverskader, hvilket kan kræve blodprøver til kontrol af leverfunktionen. Tal med din læge, hvis du tidligere har haft en leversygdom.

Kropsfedt

Antiretroviral kombinationsbehandling kan forårsage ændringer i kropsformen på grund af ændringer i fedtfordelingen. Disse ændringer kan inkludere tab af fedt fra ben, arme og ansigt, øget fedt på maven og omkring indre organer, brystforstørrelse og fedtpukkel i nakken (bøffelnakke). Årsagen til og den langsigtede effekt af disse tilstande på helbredet kendes ikke på nuværende tidspunkt. Kontakt din læge, hvis du bemærker ændringer i kropsfedtet.

Tegn på tidligere infektioner

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft andre infektioner i forbindelse med deres hiv-infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at antihiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogle symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.

Knoglesygdom (knoglenekrose)

Nogle patienter, som tager antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som kaldes knoglenekrose (hvor knoglevæve dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom kan blandt andet være varigheden af den antiretrovirale kombinationsbehandling, steroidbehandling, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt højere body mass index (BMI). Tegn på knoglenekrose er stivhed, ømhed og smerter i led (specielt i hofter, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du omgående informere din læge.

Brug af anden medicin:

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler. Det skyldes, at Viracept kan påvirke behandlingen med anden medicin, og anden medicin kan påvirke behandlingen med Viracept.

Tag ikke Viracept, og fortæl din læge eller på apoteket, hvis du tager nogle af de nedenstående lægemidler:

- Lægemidler lavet ud fra sekale som f.eks. cabergolin, ergotamin eller lisurid (mod Parkinsons sygdom eller migræne)
- Naturlægemidler, som indeholder perikon (mod depression eller til forbedring af dit humør)
- Rifampicin (mod tuberkulose)
- Terfenadin eller astemizol (mod allergi)
- Pimozid (anvendt mod psykiske sygdomme)
- Amiodaron eller quinidin (mod abnorm hjerterytme)
- Phenobarbital eller carbamazepin (mod epilepsi)
- Triazolam eller midazolam indtaget gennem munden (sovemedicin eller mod angst)

- Cisaprid (mod halsbrand eller problemer med dit fordøjelsessystem)
- Omeprazol (mod mavesår)
- Alfuzosin (mod forstørret blærehalskirtel (prostata))
- Sildenafil (mod pulmonal arteriel hypertension)
- Simvastatin eller lovastatin (til nedsættelse af kolesterol i blodet)

Tag ikke Viracept og fortæl din læge eller på apoteket, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller apoteket, før du tager Viracept.

Fortæl din læge eller på apoteket, hvis du tager nogle af de nedenstående lægemidler:

- Andre lægemidler mod hiv-infektion såsom ritonavir, indinavir, saquinavir og delavirdin, amprenavir, efavirenz eller nevirapin
- Orale præventionsmidler (p-piller). Viracept kan forhindre p-piller i at virke, så du skal bruge andre præventionsmetoder (som f.eks. kondom), mens du tager Viracept
- Calciumantagonister såsom bepridil (mod hjerteproblemer)
- Lægemidler, som undertrykker immunforsvaret, såsom tacrolimus eller ciclosporin
- Lægemidler, som hæmmer mavesyren, såsom lansoprazol
- Fluticason (mod høfeber)
- Phenytoin (mod epilepsi)
- Methadon (mod narkotikaafhængighed)
- Sildenafil (for at opnå eller bibeholde erektion)
- Tadalafil (mod pulmonal arteriel hypertension eller for at opnå eller bibeholde erektion)
- Vardenafil (mod pulmonal arteriel hypertension eller for at opnå eller bibeholde erektion)
- Ketoconazol, itraconazol eller fluconazol (mod svampinfektioner)
- Rifabutin, erythromycin eller clarithromycin (mod bakterielle infektioner)
- Midazolam administreret som injektion eller diazepam (mod angst eller til at hjælpe dig sove)
- Fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptylin eller trazodon (mod depression)
- Atorvastatin eller andre statiner (til nedsættelse af kolesterol i blodet)
- Salmeterol (mod astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL))
- Warfarin (for at nedsætte risikoen for blodpropper)
- Colchicin (mod podagraanfald eller familiær middelhavsfeber)
- Bosentan (mod pulmonal arteriel hypertension)

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Viracept.

Brug af Viracept sammen med mad og drikke:

Tag Viracept med et måltid. Det hjælper din krop til at få det fulde udbytte af medicinen.

Graviditet, prævention og amning

- Tal med din læge før du tager Viracept, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Du må ikke amme, mens du tager Viracept, idet du kan give hiv videre til barnet
- Viracept kan forhindre orale præventionsmidler (p-piller) i at virke, så du bør bruge andre præventionsmetoder (som f.eks. kondom), mens du tager Viracept.
- Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trank- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Viracept vil påvirke din evne til at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE VIRACEPT

Tag altid Viracept nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. De sædvanlige doser er beskrevet nedenunder. Følg instruktionerne omhyggeligt for at få det fulde udbytte af Viracept.

Viracept-tabletterne skal indtages gennem munden. De skal synkes hele og indtages sammen med et måltid. Til voksne eller børn, som ikke kan tage tabletter, kan Viracept-tabletter opløses i vand og indtages på følgende måde:

- Læg tabletterne ned i et halvt glas vand og rør med en ske
- Bland den uklare blålige væske omhyggeligt, når tabletten er opløst, og indtag den straks
- Skyl glasset med et halvt glas vand og drik vandet, som du har brugt til at skylle med, for at sikre at hele dosis indtages

Det anbefales ikke at bruge syreholdig føde eller juice (som f.eks. appelsinjuice, æblejuice eller æblemos) i kombination med Viracept, idet kombinationen kan give en bitter smag.

Alternativt kan 50 mg/g oralt pulver indtages i stedet. Se indlægssedlen for Viracept 50 mg/g oralt pulver, hvis du hellere vil tage pulveret i stedet for.

Brug af dette lægemiddel

- **Tag Viracept med et måltid. Det hjælper din krop til at få det fulde udbytte af medicinen.**
- Tag alle dine doser på det rigtige tidspunkt hver dag. Det gør, at medicinen virker bedre.
- Stop ikke med at tage medicinen uden at tale med din læge først.

Hvor meget skal indtages

Voksne og børn ældre end 13 år

Viracept-tabletter kan indtages enten to eller tre gange daglig med et måltid. Tabel 1 nedenfor viser den sædvanlige dosis.

Tabel 1

Dosis som tages af voksne og børn ældre end 13 år		
Hvor ofte du skal tage det	Antal tabletter	Hvor meget du tager hver gang (i milligram)
To gange daglig	5	1250 mg
Tre gange daglig	3	750 mg

Børn i alderen 3 til 13 år

Til børn i alderen 3 til 13 år beregnes den anbefalede dosis af Viracept-tabletter ud fra deres kropsvægt. Overvåg nøje om barnets vægt stiger for at sikre, at den korrekte totale daglige dosis indtages.

- Hvis dit barn vejer 18 kg eller mere kan du give tabletterne enten to eller tre gange dagligt.
- Hvis dit barn vejer 18 kg eller mindre, skal du give tabletterne tre gange dagligt.

De forskellige måder vises nedenfor i to separate tabeller.

- **Tabel 2:** Hvis du giver lægemidlet **to gange daglig** (for børn, som vejer 18 kg eller mere), skal du give 50-55 mg nelfinavir hver gang for hvert kg kropsvægt.
- **Tabel 3:** Hvis du giver lægemidlet **tre gange daglig**, skal du give 25-35 mg nelfinavir hver gang for hvert kg kropsvægt, **undtagen for børn, som vejer mellem 10,5 og 12 kg, mellem 12 og 14 kg og mellem 18 og 22 kg**. Disse børn skal ikke have det samme antal tabletter ved hvert måltid. Tabellen viser også det anbefalede totale antal Viracept tabletter, som børn skal have, ud fra deres vægt.

Tabel 2

Dosis som skal gives to gange daglig til børn i alderen 3 til 13 år, som vejer mere end 18 kg	
Dit barns kropsvægt	Antal tabletter
18 til 22 kg	4
over 22 kg	5

Tabel 3

Dosis som skal gives tre gange daglig , til børn mellem 3 og 13 år, som vejer mere end 7,5 kg				
Barnets vægt i kg	Anbefalet antal tabletter ved de enkelte måltider			Samlet antal tabletter per dag
	Antal tabletter til morgenmad	Antal tabletter til frokost	Antal tabletter til aftensmad	
7,5 til 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 til 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 til 12 kg*	2	1	1	4
12 til 14 kg*	2	1	2	5
14 til 16 kg	2	2	2	6
16 til 18 kg	2	2	2	6
18 til 22 kg*	3	2	2	7
over 22 kg	3	3	3	9

* Børn, hvis vægt ligger indenfor disse intervaller, vil få et forskelligt antal tabletter i løbet af dagen. Din læge vil måle antallet af HIV-partikler og antallet af CD4 hvide blodceller i dit barns blod for at sikre, at medicinen virker så godt som muligt.

Det er meget vigtigt, at det korrekte antal tabletter tages ved hver dosis. Du skal sikre, at dit barn inden for de enkelte vægtintervaller får det anbefalede antal tabletter ved hvert måltid.

Hvis du har taget for mange Viracept-tabletter

Hvis du har taget mere Viracept, end du burde, skal du tale med en læge eller apoteket eller tage til den nærmeste skadestue med det samme. Tag lægemiddelpakningen med. Blandt andet kan meget høje doser af Viracept medføre problemer med din hjerterytme.

Hvis du har glemt at tage Viracept

Hvis du har glemt en dosis, så tag den, så snart du kommer i tanker om det.

- Hvis det er tæt på tidspunktet for den næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeldosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Viracept

Stop ikke med at tage dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Tag alle dine doser på det rigtige tidspunkt hver dag. Det gør at dit lægemiddel virker bedre.

4. BIVIRKNINGER

Viracept kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever nogle af de nedenstående bivirkninger:

- **Allergiske reaktioner.** Symptomerne kan inkludere vejrtrækningsbesvær, feber, kløe, opsvulmet ansigt samt hududslæt, der i nogle tilfælde kan danne blister.
- **Øget blødning, hvis du har hæmofili.** Hvis du har hæmofili type A eller B, kan din blødning i sjældne tilfælde øges.
- **Knoglesygdom (knoglenekrose).** Symptomerne kan inkludere stivhed, ømhed og smerter i led (specielt i hofte, knæ og skulder) og bevægelsesbesvær. Nogle patienter, som tager antiretroviral kombinationsbehandling, kan udvikle en knoglesygdom, som kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen).
- **Infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft andre infektioner i forbindelse med deres hiv-infektion, kan tegn og symptomer på behandling fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at antihiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.

Hvis du bemærker noget af ovenstående, skal du kontakte din læge med det samme.

Andre bivirkninger, hvor du bør tale med din læge

Hvis du får nogle af bivirkningerne på denne liste, eller hvis du bemærker nogle bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, skal du informere din læge.

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Diarré.

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- Udslæt.
- Luft i maven.
- Følelse af utilpashed.
- Lavt antal af en type hvide blodceller, som bekæmper infektioner (neutrofiler).
- Abnorme resultater i blodprøver, som måler hvor godt din lever og muskler fungerer.

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- Utilpashed.
- Betændelse i bugspytkirtlen. Symptomerne inkluderer stærke smerter i maven, der stråler over til ryggen.
- Antiretroviral kombinationsbehandling kan forårsage ændringer i kropsformen på grund af ændringer i fedtfordelingen. Disse ændringer kan inkludere tab af fedt fra ben, arme og ansigt, øget fedt på maven og omkring indre organer, brystforstørrelse og fedtpukkel i nakken (bøffelnakke). Årsagen og den langsigtede effekt af disse tilstande på helbredet kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- Gulfarvning af hud eller øjne. Dette kan være symptomer på leverproblemer som f.eks. hepatitis eller gulsot.
- Alvorligt hududslæt (erythema multiforme).
- Opsvulmet mave.

- Højt blodsukker (diabetes) eller forværring af diabetes.
- I sjældne tilfælde er der rapporteret om smerter eller ømhed i musklerne samt muskelsvækkelse, især efter antiretroviral kombinationsbehandling med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelserne har i sjældne tilfælde været alvorlige og forårsaget muskeldegeneration (rhabdomyolyse).

Andre bivirkninger, som er blevet rapporteret:

- Antiretroviral kombinationsbehandling kan også forårsage forhøjet mælkesyre og sukker i blodet, hyperlipidæmi (øget fedt i blodet) og resistens mod insulin.
- Lavt antal røde blodceller (blodmangel).
- Lungesygdom (lungebetændelse).
- Tilfælde af diabetes mellitus eller forhøjede blodsukkerniveauer er rapporteret hos patienter, som fik denne behandling eller anden proteasehæmmer.

Bivirkninger hos børn

Cirka 400 børn (i alderen 0 til 13 år) fik Viracept i kliniske studier. Bivirkningerne set hos børn er tilsvarende dem set hos voksne. Den mest almindelige bivirkning hos børn er diarré. Bivirkningerne resulterede kun sjældent i at behandlingen med Viracept skulle stoppes.

5. OPBEVARING

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Viracept efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i original emballage.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Viracept indeholder:

- Det aktive indholdsstof i Viracept er nelfinavir. Hver tablets indeholder 250 mg nelfinavir.
- De øvrige indholdsstoffer er calciumsilicat, crospovidon, magnesiumstearat, indigotin (E132) som pulver, hypromellose og glyceroltriacetat.

Udseende og pakningsstørrelser

Viracept filmovertrukne tabletter leveres i plastikglas med børnesikrede plastiklåg. Hvert glas indeholder enten 270 eller 300 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Sharn Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

Fremstiller:

Roche Pharma AG
Emil-Barrell Strasse 1
D-79639 Grenzach / Wyhlen
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Viracept, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Viracept på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg