

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIRACEPT 50 mg/g polvo oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El frasco contiene 144 g de polvo oral. Cada gramo de polvo oral contiene mesilato de nelfinavir equivalente a 50 mg de nelfinavir.

Excipientes:

- Contiene palmitato de sacarosa: 10,0 mg por gramo de polvo oral. Los 10,0 mg de palmitato de sacarosa, que es un éster, tras su hidrólisis completa equivalen teóricamente a un máximo de 5,9 mg de sacarosa.
- Contiene aspartamo (E951): 20,0 mg de aspartamo por gramo de polvo oral.
- Contiene potasio: 50,0 mg de fosfato potásico dibásico equivalentes a 22,5 mg de potasio por gramo de polvo oral.

Ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo oral.

Polvo amorfo de color blanco a hueso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VIRACEPT está indicado para la terapia antirretroviral combinada de pacientes adultos, adolescentes y niños de 3 años o mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

En pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa (IPs), la elección de nelfinavir deberá basarse en estudios de resistencia viral individualizados y en su historia de tratamiento.

Ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia con Viracept debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

VIRACEPT se administra por vía oral y siempre debe ingerirse con comida (ver sección 5.2).

Pacientes mayores de 13 años: Se recomienda VIRACEPT 250 mg comprimidos para adultos y niños mayores (ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de VIRACEPT 250 mg comprimidos). La posología recomendada de VIRACEPT 50 mg/g polvo oral es de **1250 mg dos veces al día (BID) o 750 mg tres veces al día (TID)**, para pacientes que no pueden tomar comprimidos. Todos los pacientes mayores de 13 años deben tomar **bien** 5 cucharadas rasas de la cuchara azul de 5 gramos dos veces al día, **o bien** 3 cucharadas rasas de la cuchara azul de 5 gramos tres veces al día. La eficacia del régimen BID (dos veces al día) se ha evaluado frente al régimen TID (tres veces al día), principalmente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con IPs (ver sección 5.1).

Pacientes de 3 a 13 años de edad: La posología de inicio recomendada para niños es **50-55 mg/kg de peso corporal** por cada toma **BID** o de **25 – 35 mg/kg en régimen TID**. En niños capaces de ingerir comprimidos puede administrarse VIRACEPT comprimidos en vez de polvo oral (ver la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de VIRACEPT comprimidos).

En la siguiente tabla se indica la dosis de VIRACEPT polvo oral recomendada para su administración **a niños de 3 a 13 años de edad, dos veces al día (BID), empleando una combinación de las cucharas blanca de 1 gramo y azul de 5 gramos**. El médico debe advertir al paciente que utilice la segunda cuchara para retirar el polvo sobrante y, de este modo, enrasar la cuchara.

Dosis administrada a niños de 3 a 13 años, dos veces al día			
<u>Peso corporal del paciente en kg</u>	<u>Cuchara azul</u> 5 gramos	<u>Cuchara blanca</u> 1 gramo	<u>Gramos totales de Polvo por dosis</u>
7,5 a 8,5 kg	1	más 3	8 g
8,5 a 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 a 12 kg	2	más 2	12 g
12 a 14 kg	2	más 4	14 g
14 a 16 kg	3	más 1	16 g
16 a 18 kg	3	más 3	18 g
18 a 22 kg	4	más 1	21 g
más de 22 kg	5	-	25 g

En la siguiente tabla se indica la dosis de VIRACEPT polvo oral recomendada para su administración **a niños de 3 a 13 años de edad, tres veces al día, empleando una combinación de las cucharas blanca de 1 gramo y azul de 5 gramos**. El médico debe advertir al paciente que utilice la segunda cuchara para retirar el polvo sobrante y, de este modo, enrasar la cuchara.

Dosis administrada a niños de 3 a 13 años tres veces al día			
<u>Peso corporal del paciente en kg</u>	<u>Cuchara azul</u> 5 gramos	<u>Cuchara blanca</u> 1 gramo	<u>Gramos totales de Polvo por dosis</u>
7,5 a 8,5 kg	1	-	5 g
8,5 a 10,5 kg	1	más 1	6 g
10,5 a 12 kg	1	más 2	7 g
12 a 14 kg	1	más 3	8 g
14 a 16 kg	2	-	10 g
16 a 18 kg	2	más 1	11 g
18 a 22 kg	2	más 3	13 g
más de 22 kg	3	-	15 g

El polvo oral puede mezclarse con una pequeña cantidad de agua, leche, leche artificial, fórmula de soja, leche de soja, suplementos dietéticos o pudín. Una vez mezclado, se debe tomar todo el contenido para obtener la dosis completa. Si la mezcla no se consume inmediatamente, se debe almacenar refrigerada, pero este almacenaje no debe sobrepasar las 6 horas. No se recomienda el uso de alimentos o zumos ácidos (p.ej. zumo de naranja, zumo de manzana o compota de manzana) en combinación con VIRACEPT, debido a que esta combinación puede producir un sabor amargo. VIRACEPT polvo oral no debe reconstituirse con agua en su envase original.

Insuficiencia renal y hepática: no se dispone de datos específicos en pacientes VIH positivo con insuficiencia renal, por lo cual no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas (ver sección 4.4.). Nelfinavir se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado. No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones posológicas (ver sección 5.2). Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con medicamentos con índice terapéutico estrecho y que son sustrato del CYP3A4 [p.ej. terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.5 para precauciones para la administración de midazolam por vía parenteral), derivados del cornezuelo, lovastatina y simvastatina, alfuzosina y sildenafil cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil y otros inhibidores PDE-5 en pacientes con disfunción eréctil, ver sección 4.5)].

Los inductores potentes del CYP3A (p.ej. rifampicina, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones plasmáticas de nelfinavir.

La coadministración con rifampicina está contraindicada debido a la reducción en la exposición a nelfinavir. El médico no debe utilizar inductores potentes del CYP 3A4 en combinación con Viracept y debe considerar el uso de alternativas cuando el paciente esté tomando VIRACEPT (ver sección 4.5).

Las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse durante el tratamiento con nelfinavir, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de reducción de los efectos clínicos de nelfinavir (ver sección 4.5).

No se debe co-administrar VIRACEPT con omeprazol debido a una reducción en la exposición a nelfinavir y su metabolito activo M8 (terc-butilhidroxinelfinavir). Esto puede llevar a una pérdida de respuesta virológica y a una posible resistencia a VIRACEPT (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones de empleo

Se debe comunicar a los pacientes que VIRACEPT no cura la infección por VIH, por lo que pueden continuar contrayendo infecciones y otras enfermedades asociadas al síndrome causado por el VIH, y que VIRACEPT no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del VIH a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Síndrome de reconstitución inmune: cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Hepatopatía: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de nelfinavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también la Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto correspondiente a estos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor incidencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. No se ha estudiado el uso de nelfinavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En ausencia de tales estudios, se debe tener precaución, ya que pueden aumentar los niveles de nelfinavir y/o los enzimas hepáticos.

No se debe dar colchicina con VIRACEPT a pacientes con insuficiencia hepática.

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articulares, rigidez articular o dificultad para moverse.

Insuficiencia renal: debido a que nelfinavir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, no es probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo tanto, no se requieren precauciones especiales o ajustes de dosis en estos pacientes. No se debe dar colchicina con VIRACEPT a pacientes con insuficiencia renal.

Diabetes mellitus e hiperglucemia: se han notificado nuevos casos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían IPs. En algunos de estos casos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban situaciones clínicas que podían inducir a confusión, que necesitaban tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Pacientes con hemofilia: se han dado casos de aumentos de hemorragia que incluyen hemartrosis y hematomas de piel espontáneos, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con IPs. En algunos pacientes se administraron dosis suplementarias de factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con IP, o se reinstauró en caso de que se hubiera suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

Lipodistrofia: la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia adquirida) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos cambios a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con IPs y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver sección 4.8).

Inhibidores PDE5: se debe tener especial precaución cuando se prescriba sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que estén recibiendo VIRACEPT. Cabe esperar que la co-administración de VIRACEPT con estos medicamentos incremente sus concentraciones y pueda dar lugar a reacciones adversas asociadas como hipotensión, síncope, cambios visuales y prolongación de la erección (ver sección 4.5). El uso concomitante del sildenafil prescrito para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con VIRACEPT está contraindicado (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden interactuar con los inhibidores de la proteasa y aumentar el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Está contraindicado el uso concomitante de inhibidores de la proteasa con lovastatina o

simvastatina. Se deben utilizar con precaución otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa ya que también pueden interactuar con los inhibidores de la proteasa.

Excipientes: VIRACEPT polvo oral contiene aspartamo (E951) como agente edulcorante. El aspartamo es una fuente de fenilalanina y, por tanto, puede no ser adecuado para personas con fenilcetonuria.

VIRACEPT polvo oral contiene potasio.

VIRACEPT polvo oral contiene también sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Para más información sobre excipientes, ver secciones 2 y 6.1.

No se recomienda la administración simultánea de salmeterol con VIRACEPT. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nelfinavir se metaboliza principalmente a través de los isoenzimas CYP3A y CYP2C19 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Nelfinavir también es un inhibidor del CYP 3A4. En base a los datos *in vitro*, es improbable que nelfinavir inhiba otras isoformas del citocromo P450 a concentraciones dentro del rango terapéutico.

Combinación con otros medicamentos: Se recomienda precaución siempre que se co-administre VIRACEPT con agentes inductores o inhibidores y/o sustratos del CYP3A4; puede ser necesario el ajuste de dosis de dichas combinaciones (ver también secciones 4.3 y 4.8)

Sustratos del CYP3A4: La administración concomitante está contraindicada con los siguientes agentes que son sustratos del CYP3A4 y tienen un índice terapéutico estrecho: terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, derivados del cornezuelo, pimozida, midazolam oral, triazolam, alfuzosina y sildenafil cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

Cabe esperar que la co-administración de un IP con sildenafil produzca un incremento significativo de la concentración de sildenafil provocando un aumento de las reacciones adversas asociadas a sildenafil, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo.

Para otros sustratos del CYP3A4, puede ser necesario reducir la dosis o considerar alguna alternativa (Tabla 1).

La coadministración de nelfinavir con propionato de fluticasona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona. Se deben considerar alternativas que no se metabolizan por el CYP3A4, como beclometasona.

El uso concomitante de trazodona y nelfinavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de trazodona y debe considerarse una dosis menor de trazodona.

La coadministración de nelfinavir con simvastatina o lovastatina está contraindicada, ya que puede dar lugar a aumentos significativos de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y lovastatina (ver sección 4.3). Se deben considerar alternativas que no sean sustratos del CYP3A4 como pravastatina o fluvastatina. Se deben utilizar con precaución otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa ya que también pueden interactuar con los inhibidores de la proteasa.

No se recomienda la administración simultánea de salmeterol con VIRACEPT. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

La coadministración de warfarina y VIRACEPT puede afectar las concentraciones de warfarina. Se recomienda hacer un seguimiento estrecho de la razón normalizada internacional (INR) durante el tratamiento con VIRACEPT, especialmente al inicio de la terapia.

Inductores de enzimas metabólicas: Los inductores potentes del CYP3A4 (ej.: rifampicina, fenobarbital y carbamazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nelfinavir y su coadministración está contraindicada (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se co-administren otros agentes que inducen el CYP3A4. Cabe esperar que las concentraciones de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral y, por lo tanto, no debe coadministrarse con nelfinavir. La coadministración de midazolam parenteral con nelfinavir debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos para asegurar una estrecha monitorización clínica. Se debe considerar el ajuste de dosis de midazolam si se administra más de una dosis única (Tabla 1).

Inhibidores de enzimas metabólicas: Se podría esperar que la co-administración de nelfinavir con inhibidores del CYP2C19 (p.ej., fluconazol, fluoxetina, paroxetina, lansoprazol, imipramina, amitriptilina y diazepam) redujera la conversión de nelfinavir a su principal metabolito activo M8 (terc-butilhidroxinelfinavir) y simultáneamente aumentasen los niveles plasmáticos de nelfinavir (ver sección 5.2). Datos limitados obtenidos de ensayos clínicos de pacientes que recibieron uno o más de estos medicamentos junto con nelfinavir indicaron que no es de esperar un efecto clínicamente significativo sobre la seguridad y eficacia de estos pacientes. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que se produzca tal efecto.

En la Tabla 1 se recogen las interacciones de nelfinavir con los compuestos seleccionados que describen el impacto de nelfinavir en la farmacocinética del compuesto co-administrado y el impacto de otros medicamentos en la farmacocinética de nelfinavir.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 1: Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
<i>NRTIs</i>		
		<p>No se han observado interacciones clínicamente significativas entre nelfinavir y los análogos de nucleósidos. Actualmente no hay evidencia de una eficacia inadecuada de zidovudina en el SNC que pudiera estar asociada con una ligera reducción de los niveles plasmáticos de zidovudina cuando se co-administra con nelfinavir. Debido a que se recomienda que didanosina se administre con el estómago vacío, VIRACEPT debe administrarse (con alimentos) una hora después o más de 2 horas antes de administrarse didanosina.</p>
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Ritonavir 500 mg dosis única (nelfinavir 750 mg tid 6 días)	<p>↔ AUC de ritonavir ↔ Cmax de ritonavir No se han medido las concentraciones de nelfinavir</p>	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos
Ritonavir 500 mg BID, 3 dosis (nelfinavir 750 dosis única)	<p>No se han medido las concentraciones de ritonavir ↑ 152 % AUC de nelfinavir</p>	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos
Ritonavir 100 mg ó 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administración por la mañana)	<p>No se han medido las concentraciones de ritonavir ↑ 20 % AUC de nelfinavir ↑ 74 % AUC del metabolito M8</p>	No hubo diferencias significativas entre las dosis bajas de ritonavir (100 ó 200 mg BID) en cuanto a sus efectos sobre las AUCs de nelfinavir y del metabolito M8. No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos.
Ritonavir 100 mg ó 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administración por la tarde)	<p>No se han medido las concentraciones de ritonavir ↑ 39 % AUC de nelfinavir ↑ 86 % AUC del metabolito M8</p>	
Indinavir 800 mg dosis única (nelfinavir 750 mg TID X 7 días)	<p>↑ 51 % AUC de indinavir ↔ Cmax de indinavir No se han medido las concentraciones de nelfinavir</p>	No se ha establecido la seguridad de la combinación indinavir + nelfinavir
Indinavir 800 mg O8H X 7 días (nelfinavir 750 mg dosis única)	<p>No se han medido las concentraciones de indinavir ↑ 83 % AUC de nelfinavir</p>	
Saquinavir 1200 mg dosis única (nelfinavir 750 mg TID X 4 días)	<p>↑ 392 % AUC de saquinavir No se han medido las concentraciones de nelfinavir</p>	
Saquinavir 1200 mg TID (nelfinavir 750 mg dosis única)	<p>No se han medido las concentraciones de saquinavir ↑ 30 % AUC de nelfinavir</p>	
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	<p>↔ AUC de amprenavir ↑ 189 % Cmin de amprenavir ↔ AUC de nelfinavir</p>	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
<i>Inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	↔ AUC de efavirenz ↓ 20 % AUC de nelfinavir	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos
Delavirdina 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	↓ 31 % AUC de delavirdina ↑ 107 % AUC de nelfinavir	No se recomienda esta combinación ya que no se ha establecido su seguridad
Nevirapina		No es necesario el ajuste de dosis cuando se administra nevirapina con nelfinavir.
<i>Agentes antiinfecciosos</i>		
Rifabutina 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	↑ 207 % AUC de rifabutina ↓ 32 % AUC de nelfinavir	Cuando se co-administran rifabutina y 750 mg TID ó 1250 mg BID de nelfinavir es necesario reducir la posología de rifabutina a 150 mg QD.
Rifabutina 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	↑ 83 % AUC de rifabutina ↓ 23 % AUC de nelfinavir	Cuando se co-administran rifabutina y 750 mg TID ó 1250 mg BID de nelfinavir es necesario reducir la posología de rifabutina a 150 mg QD.
Rifampicina 600 mg qd x 7 días (Nelfinavir 750 mg q8h x 5-6 días)	No se han medido las concentraciones de rifampicina ↓ 82 % AUC de nelfinavir	El uso concomitante de rifampicina y nelfinavir está contraindicado.
Ketoconazol	No se han medido las concentraciones de ketoconazol ↑ 35 % AUC de nelfinavir	La co-administración de nelfinavir y un inhibidor potente del CYP3A, ketoconazol, dio lugar a un aumento del 35 % del AUC plasmático de nelfinavir. Los cambios en las concentraciones de nelfinavir no se consideran clínicamente significativos y no es necesario el ajuste de dosis cuando se co-administran ketoconazol y nelfinavir.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
17 α -etinilestradiol 35 μ g qd x 15 días (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 días)	↓ 47 % AUC de etinilestradiol No se han medido las concentraciones de nelfinavir	Los anticonceptivos que contengan etinilestradiol no deben co-administrarse con nelfinavir. Se deben considerar medidas anticonceptivas alternativas.
Noretindrona 0,4 mg qd x 15 días (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 días)	↓ 18 % AUC de noretindrona No se han medido las concentraciones de nelfinavir	Los anticonceptivos que contengan noretindrona no deben co-administrarse con nelfinavir. Se deben considerar medidas anticonceptivas alternativas.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Estatinas)</i>		
		Debido a que un aumento en las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiólisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con nelfinavir.
Simvastatina o lovastatina(Nelfinavir 1250 mg bid)	↑ 505 % AUC de simvastatina ↔ AUC de nelfinavir no se han medido las concentraciones	Está contraindicada la combinación de simvastatina o lovastatina y nelfinavir (ver contraindicaciones).
Atorvastatina 10 mg qd (Nelfinavir 1250 mg bid)	↑ 74 % AUC de atorvastatina No se han medido las concentraciones AUC de nelfinavir	El metabolismo de atorvastatina es menos dependiente del CYP3A4. Cuando se utiliza con nelfinavir, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina
Pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina		El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente del CYP3A4 y no se espera que haya interacciones con nelfinavir. Si estuviera indicado el tratamiento de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con nelfinavir, se recomienda el tratamiento con pravastatina o fluvastatina. También se puede administrar rosuvastatina con nelfinavir pero los pacientes deben ser monitorizados.
<i>Anticonvulsivos</i>		
Fenitoína 300 mg qd x 7 días (Nelfinavir 1250 mg bid x 14 días)	↓ 39 % AUC de fenitoína ↓ 28 % de fenitoína libre	No se recomienda el ajuste de dosis de nelfinavir. Nelfinavir puede dar lugar a una disminución del AUC de fenitoína, por lo que se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína cuando se utilice concomitantemente con nelfinavir.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Omeprazol 20 mg bid x 4 días administrado 30 minutos antes de nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg bid x 4 días)	No se han medido las concentraciones de omeprazol ↓ 36 % AUC de nelfinavir ↓ 37 % Cmax de nelfinavir ↓ 39 % Cmin de nelfinavir ↓ 92 % AUC del metabolito M8 ↓ 89 % Cmax del metabolito M8 ↓ 75 % Cmin del metabolito M8	No se debe co-administrar omeprazol con nelfinavir. La absorción de nelfinavir puede reducirse en situaciones en las que el pH gástrico esté aumentado, independientemente de la causa. La co-administración de nelfinavir con omeprazol puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y, por lo tanto, está contraindicado su uso concomitante. Se recomienda precaución cuando nelfinavir se co-administra con otros inhibidores de la bomba de protones.
<i>Sedantes/Ansiolíticos</i>		
Midazolam	No se han realizado estudios de interacción farmacológica para la co-administración de nelfinavir con benzodiazepinas.	Midazolam se metaboliza mayoritariamente por el CYP3A4. La co-administración de midazolam con nelfinavir puede provocar un importante aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Basándose en los datos de otros inhibidores del CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean considerablemente mayores cuando se administra midazolam por vía oral. Por lo tanto, nelfinavir no se debe co-administrar con midazolam por vía oral. Si nelfinavir se co-administra con midazolam parenteral, debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o un lugar similar que asegure una rigurosa monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse el ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.
<i>Antagonistas del receptor H1, Agonistas 5-HT</i>		
Terfenadina, astemizol, cisaprida	Nelfinavir aumenta las concentraciones plasmáticas de terfenadina. Es probable que se produzcan interacciones similares con astemizol y cisaprida.	Nelfinavir no debe administrarse junto con terfenadina, astemizol o cisaprida debido a la posibilidad de arritmias cardíacas graves y/o potencialmente mortales.
<i>Antagonistas del receptor de la endotelina</i>		
Bosentan	No estudiado. El uso concomitante de bosentan y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de bosentan	Cuando se administre de forma concomitante con nelfinavir, se debe monitorizar la tolerabilidad del paciente al bosentan.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
Analgésicos		
Metadona 80 mg ± 21 mg qd > 1 mes (Nelfinavir 1250 mg bid x 8 días)	↓ 47% AUC de metadona	Ninguno de los pacientes experimentó síndrome de abstinencia en este estudio; sin embargo, debido a los cambios farmacocinéticos, debería esperarse que algunos de los pacientes que reciban esta combinación de medicamentos experimenten síndrome de abstinencia y requieran un ajuste al alza de la dosis de metadona. El AUC de metadona puede disminuir cuando se co-administra con nelfinavir; por lo que puede ser necesario realizar un ajuste al alza de la dosis de metadona durante el uso concomitante con nelfinavir.
Esteroides inhalados/nasales		
Fluticasona	↑ Fluticasona	El uso concomitante de propionato de fluticasona y VIRACEPT puede aumentar las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona. Utilizar con precaución. Considerar alternativas a propionato de fluticasona que no se metabolizan por el CYP3A4 como beclometasona, especialmente para el uso prolongado.
Antidepresivos		
Trazodona	↑ Trazodona	El uso concomitante de trazodona y VIRACEPT puede aumentar las concentraciones de trazodona. La combinación se debe utilizar con precaución y debe considerarse una dosis menor de trazodona.
Inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)		
Tadalafilo	No estudiado. El uso concomitante de tadalafilo y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de tadalafilo.	No se recomienda la co-administración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con VIRACEPT.
Sildenafil	No estudiado. El uso concomitante de sildenafil y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de sildenafil.	Sildenafil está contraindicado cuando se coadministra con VIRACEPT (ver contraindicaciones).
Inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE)		
Tadalafilo	No estudiado. El uso concomitante de tadalafilo y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de tadalafilo.	Utilizar con un mayor seguimiento de las reacciones adversas asociadas con el incremento de la exposición a tadalafilo.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
Sildenafil	No estudiado. El uso concomitante de sildenafil y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de sildenafil.	<u>Dosis inicial de sildenafil que no exceda los 25 mg en 48 horas.</u> Utilizar con un mayor seguimiento de las reacciones adversas asociadas con el incremento a la exposición de sildenafil.
Vardenafilo	No estudiado. El uso concomitante de vardenafilo y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de vardenafilo.	Utilizar con un mayor seguimiento de las reacciones adversas asociadas con el incremento a la exposición de vardenafilo.
Medicamento antigota		
Colchicina	No estudiado. El uso concomitante de colchicina y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de colchicina.	<ul style="list-style-type: none"> • Si el tratamiento con nelfinavir es necesario, se recomienda la reducción de la dosis de colchicina o la interrupción del tratamiento con colchicina en pacientes con una función renal o hepática normal. No se debe administrar colchicina con nelfinavir a pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).
Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
Plantas medicinales		
Hierba de San Juan	Los niveles plasmáticos de nelfinavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a que la Hierba de San Juan produce la inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos y/o de proteínas transportadoras.	Las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan no deben utilizarse concomitantemente con nelfinavir. Si el paciente ya está tomando hierba de San Juan se debe interrumpir la utilización de la hierba de San Juan, comprobar los niveles virales y, si es posible, los niveles de nelfinavir. Los niveles de nelfinavir pueden aumentar al interrumpir la administración de la hierba de San Juan y puede ser necesario el ajuste de la dosis de nelfinavir. El efecto inductor de la hierba de San Juan puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar su administración.

↑ Indica aumento, ↓ indica disminución, ↔ indica cambio mínimo (< 10 %)

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

En los estudios animales de toxicidad para la reproducción realizados en ratas no se observaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, a dosis que proporcionaban una exposición sistémica comparable a la observada con la dosis clínica. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. VIRACEPT sólo debe administrarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica los posibles riesgos para el feto.

Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH. Los estudios en ratas lactantes demostraron que nelfinavir se excreta en la leche materna. No hay datos disponibles sobre la excreción de nelfinavir en la leche materna humana. Se debe advertir a las madres que interrumpan la lactancia si están siendo tratadas con VIRACEPT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VIRACEPT sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT se estudió en ensayos clínicos controlados con más de 1.300 pacientes. La mayoría de los pacientes de estos ensayos recibieron bien 750 mg TID en monoterapia o en combinación con análogos de nucleósidos, o bien 1250 mg BID en combinación con análogos de nucleósidos. Los siguientes acontecimientos adversos, con una relación al menos posible con nelfinavir (i.e. reacciones adversas) fueron notificados con mayor frecuencia: diarrea, náuseas y erupción cutánea/*rash*. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos con nelfinavir

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos. La lista incluye también anomalías de laboratorio destacables que se han observado con nelfinavir (a las 48 semanas).

Tabla 2: Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables observadas en los ensayos fase II y fase III. (Muy frecuentes ($\geq 10\%$); frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$))

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i> Frecuencia de la reacción	Reacciones adversas	
	Grados 3 y 4	Todos los grados
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Muy frecuentes Frecuentes		Diarrea Náuseas, flatulencia
<i>Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo</i> Frecuentes		Erupción cutánea/ <i>rash</i>
<i>Exploraciones complementarias</i> Frecuentes		Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, neutropenia, aumento de la creatina quinasa en sangre, disminución del recuento de neutrófilos

Niños y neonatos:

Aproximadamente 400 pacientes recibieron nelfinavir durante la realización de ensayos clínicos en pediatría (Estudios 524, 556, PACTG 377/725 y PENTA-7) de hasta 96 semanas de duración. El perfil de reacciones adversas observado durante los ensayos clínicos en pediatría fue similar al observado en adultos. La diarrea fue el acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia en niños. La alteración de laboratorio observada con más frecuencia fue la neutropenia/leucopenia. Durante estos ensayos menos del 13% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos.

Experiencia post-comercialización con nelfinavir

A continuación se resumen las reacciones adversas graves y no graves obtenidas de notificaciones espontáneas en la fase de comercialización (en las que nelfinavir se tomó como único inhibidor de la proteasa o en combinación con otra terapia antirretroviral), y no mencionadas anteriormente en la sección 4.8, para las cuales no se puede excluir una relación causal con nelfinavir. Como estos datos se obtienen de notificaciones espontáneas, se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reacciones de hipersensibilidad entre las que se incluyen broncoespasmo, fiebre, prurito, edema facial y rash maculopapular o dermatitis bullosa.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes - raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (Lipodistrofia adquirida) en pacientes infectados por VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (lipohipertrofia joroba de búfalo).

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aparición de diabetes mellitus o exacerbación de diabetes mellitus existente.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vómitos, pancreatitis/aumento de amilasa en sangre.

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensión abdominal.

Trastornos hepatobiliares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, enzimas hepáticas elevadas e ictericia cuando nelfinavir se combina con otros agentes antirretrovirales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): se ha notificado un aumento de la creatinina quinasa, mialgia, miositis y rabdomiólisis con los IPs, particularmente en combinación con los análogos de nucleósidos.

Trastornos vasculares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumento de hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras ($\leq 0,01\%$), incluyendo notificaciones aisladas: eritema multiforme.

Población pediátrica:

Durante la comercialización, se han notificado reacciones adversas adicionales que se describen a continuación. Debido a que estos datos proceden del sistema de notificación espontánea, se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas: hipertrigliceridemia, anemia, ácido láctico elevado en sangre y neumonía.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como triglicéridos elevados en sangre, colesterol elevado en sangre, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La experiencia relativa a la sobredosis aguda con VIRACEPT en humanos es limitada. No existe un antídoto específico para la sobredosis con nelfinavir. Si está indicado, la eliminación del nelfinavir no absorbido debe realizarse mediante emesis o lavado gástrico. Para ayudar a eliminar el nelfinavir no absorbido puede administrarse también carbón activado. Es improbable que se pueda eliminar nelfinavir de la sangre en una proporción significativa mediante diálisis debido a su alta unión a proteínas.

La sobredosis de nelfinavir podría teóricamente resultar en la prolongación del intervalo QT del ECG (ver también sección 5.3). Este hecho justifica la necesidad de monitorizar a los pacientes con sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de acción directa, código ATC: J05AE04.

Mecanismo de acción: la proteasa del VIH es un enzima necesario para el corte proteolítico de las poliproteínas precursoras virales, dando proteínas individuales halladas en el VIH infeccioso. La proteólisis de estas poliproteínas virales es esencial para la maduración del virus infeccioso. Nelfinavir se une reversiblemente al centro activo de la proteasa del VIH e impide el corte de las poliproteínas, dando lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas.

Actividad antiviral in vitro: se ha demostrado la actividad antiviral de nelfinavir *in vitro* en líneas celulares linfoblastoides, linfocitos de sangre periférica y monocitos/macrófagos, tanto en infecciones agudas como crónicas por VIH. Se demostró que nelfinavir era activo frente a un amplio espectro de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 y del VIH-2 cepa ROD. La CE₉₅ (concentración eficaz en un 95 %) de nelfinavir, varió de 7 a 111 nM (media de 58 nM). Nelfinavir demostró efectos entre aditivos y sinérgicos frente al VIH en combinación con los inhibidores de la transcriptasa inversa, zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T), sin aumentar la citotoxicidad.

Resistencia: El escape viral a nelfinavir puede ocurrir mediante mutaciones de la proteasa viral en los aminoácidos de las posiciones 30, 88 y 90.

In vitro: Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH con una susceptibilidad reducida al nelfinavir. Se monitorizaron aislados de VIH tomados de pacientes seleccionados, tratados con nelfinavir solo o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa, en lo relativo a cambios fenotípicos (n=19) y genotípicos (n=195, 157 de los cuales fueron evaluables) en los ensayos clínicos, durante un periodo de 2 a 82 semanas. En > 10 % de los pacientes con aislados evaluables se detectaron una o más mutaciones de la proteasa viral en los aminoácidos 30, 35, 36, 46, 71, 77 y 88. De los 19 pacientes a los que se les hizo un análisis fenotípico y genotípico en los aislados clínicos, 9 aislados de pacientes mostraron una susceptibilidad reducida (de 5 a 93 veces) al nelfinavir *in vitro*. Los aislados de los 9 pacientes presentaban una o más mutaciones en el gen de la proteasa viral. El aminoácido 30 fue la posición más frecuentemente mutada.

Resistencia cruzada in vitro: Los aislados de VIH obtenidos de 5 pacientes durante el tratamiento con nelfinavir mostraron un descenso de 5 a 93 veces en la susceptibilidad al nelfinavir *in vitro* cuando se comparaban con los aislados correspondientes a nivel basal, pero sin un descenso concordante en la susceptibilidad a indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir *in vitro*. A la inversa, tras el tratamiento con ritonavir, 6 de los 7 aislados clínicos con susceptibilidad reducida a ritonavir *in vitro* (de 8- a 113 veces) en comparación con el nivel basal también mostraron una disminución de la susceptibilidad a nelfinavir *in vitro* (de 5 a 40 veces). Un aislado VIH obtenido de un paciente en tratamiento con saquinavir mostró susceptibilidad reducida a saquinavir (7 veces) pero sin disminución concordante en

la susceptibilidad al nelfinavir. La resistencia cruzada entre nelfinavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable debido a los diferentes enzimas diana implicados. Aislados clínicos (n=5) con susceptibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, o nevirapina mantienen su susceptibilidad total a nelfinavir *in vitro*.

In vivo: La incidencia global de la mutación D30N en la proteasa viral de los aislados evaluables (n=157) de los pacientes que recibieron nelfinavir en monoterapia o nelfinavir en combinación con zidovudina y lamivudina o estavudina fue del 54,8 %. La incidencia global de otras mutaciones asociadas con resistencia primaria a IPs fue del 9,6 % para la sustitución L90M, mientras que no se observaron sustituciones en las posiciones 48, 82 y 84.

Datos clínicos farmacodinámicos: se ha documentado que el tratamiento con nelfinavir solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales reduce la carga viral y aumenta los recuentos de células CD4 en pacientes seropositivos VIH-1. Las reducciones observadas en el ARN del VIH con el tratamiento con nelfinavir en monoterapia fueron menos pronunciadas y de menor duración. En varios ensayos en que participaron pacientes infectados por el VIH-1 se evaluaron los efectos de nelfinavir (solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales) sobre los marcadores biológicos de actividad de la enfermedad, el recuento de células CD4 y el ARN viral.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado principalmente frente al régimen VIRACEPT 250 mg comprimidos TID en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con IPs (*naïve*). Un ensayo abierto, randomizado compara la supresión del ARN del VIH con 1250 mg de nelfinavir BID frente a 750 mg de nelfinavir TID en pacientes *naïve* a los IPs, que además recibían estavudina (30-40 mg BID) y lamivudina (150 mg BID).

Proporción de pacientes con niveles de ARN del VIH por debajo del límite inferior de cuantificación (técnicas sensible y ultrasensible) a la Semana 48				
Técnica	Análisis	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	IC 95 %
Sensible	Datos observados	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensible	Datos observados	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Última observación arrastrada (Last observation carried forward)

ITT = Intención de tratar

NC = F: no completados = fracasos

El régimen BID produce un aumento estadísticamente significativo de los niveles plasmáticos máximos de nelfinavir, en comparación con el régimen TID. Se observaron pequeñas diferencias estadísticamente no significativas en otros parámetros farmacocinéticos, sin tendencias favorables a un régimen frente al otro. Aunque el ensayo 542 no mostró diferencias significativas de eficacia entre los dos regímenes, en una población de pacientes predominantemente *naïve* a la terapia antirretroviral, se desconoce el significado de estos hallazgos para los pacientes que hayan recibido tratamiento antirretroviral previo.

En un ensayo con 297 pacientes VIH-1 seropositivos tratados con zidovudina y lamivudina más nelfinavir (a 2 dosis diferentes) o con zidovudina y lamivudina sola, la media del recuento basal de células CD4 fue 288 células/mm³ y la media de los niveles plasmáticos basales del ARN del VIH fue 5,21 log¹⁰ copias/ml (160,394 copias/ml). El descenso medio del ARN plasmático del VIH determinado por PCR (< 400 copias/ml) a las 24 semanas fue de 2,33 log¹⁰ en pacientes que recibían tratamiento en combinación con 750 mg de nelfinavir TID, comparado con 1,34 log¹⁰ en pacientes tratados sólo con zidovudina y lamivudina. A las 24 semanas, el porcentaje de pacientes cuyos niveles plasmáticos de ARN del VIH habían descendido por debajo del límite de detección del ensayo de PCR (< 400 copias/ml) fue del 81 % en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID más zidovudina y lamivudina, y del 8 % en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. La media del recuento de células CD4 a las 24 semanas se vio aumentada en aproximadamente 150 células/mm³ en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID más zidovudina y lamivudina, y en aproximadamente 95 células/

mm³ en el tratado con zidovudina y lamivudina. A las 48 semanas, aproximadamente el 75 % de los pacientes tratados con 750 mg de nelfinavir TID más zidovudina y lamivudina permanecieron por debajo del nivel de detección del ensayo (< 400 copias/ml); en este grupo en los recuentos de células CD4 el aumento medio fue de 198 células/mm³ a las 48 semanas.

No se han observado diferencias importantes en la seguridad o tolerabilidad entre los grupos de posología BID y TID, con la misma proporción de pacientes en cada brazo que experimentaba reacciones adversas de cualquier intensidad, independientemente de la relación con la medicación del ensayo.

Los niveles plasmáticos de algunos inhibidores de la proteasa del VIH-1 metabolizados principalmente por el CYP3A4 pueden aumentar al administrarse con dosis bajas de ritonavir, el cual es un inhibidor de esta vía metabólica. Los protocolos terapéuticos de varios inhibidores de proteasas sometidos a esta interacción requieren la co-administración de dosis bajas de ritonavir (“potenciación”) con objeto de aumentar los niveles plasmáticos y optimizar la eficacia antiviral. Los niveles plasmáticos de nelfinavir, metabolizado principalmente por el CYP2C19 y sólo parcialmente por el CYP3A4, no aumentan mucho al administrarse junto con ritonavir y, por tanto, nelfinavir no requiere la co-administración de dosis bajas de ritonavir. Se han comparado en dos ensayos la seguridad y la eficacia de nelfinavir (no potenciado) frente a inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, cada uno en combinación con otros agentes antirretrovirales.

El ensayo M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego en 653 pacientes *naïve* al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID n=326) frente a nelfinavir (750 mg TID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y estavudina (40 mg dos veces al día). La mediana de los niveles de ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,98 log¹⁰ copias/ml y de 5,01 log¹⁰ copia/ml en los grupos tratados con nelfinavir y lopinavir/ritonavir, respectivamente. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 232 células/mm³ en ambos grupos. En la semana 48, el 63 % de los pacientes tratados con nelfinavir y el 75 % de los tratados con lopinavir/ritonavir tenían < 400 copias/ml de ARN del VIH-1, mientras que el 52 % de los pacientes con nelfinavir y el 67 % de los pacientes con lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, pérdida = fracaso). El incremento medio del recuento de células CD4+ desde el inicio del tratamiento hasta la semana 48 fue de 195 células/mm³ y 207 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. Durante las 48 semanas de tratamiento, un porcentaje mayor de pacientes, estadísticamente significativo, en el brazo de lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en comparación con el brazo de nelfinavir.

El ensayo APV30002 es un ensayo aleatorizado, abierto en 649 pacientes con enfermedad avanzada por VIH y *naïve* al tratamiento antirretroviral, que compara fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg QD n=322) frente a nelfinavir (1250 mg BID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y abacavir (300 mg dos veces al día). La mediana de los niveles de ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,8 log¹⁰ copias/ml en ambos grupos de tratamiento. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 177 y 166x10⁶ células/l en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir, respectivamente. En la semana 48, se demostró no-inferioridad en el 65 % de los pacientes del grupo tratado con nelfinavir y el 69 % de los pacientes tratados con fosamprenavir/ritonavir, con < 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma mientras que el 53 % de los pacientes con nelfinavir y el 55 % de los pacientes con fosamprenavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, rebote/suspensión = fracaso). El incremento de la mediana del recuento de células CD4+ después de 48 semanas fue de 207 y de 203 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir, respectivamente. El fracaso en la respuesta virológica fue mayor en el grupo de nelfinavir (17 %) que en el grupo de fosamprenavir/ritonavir (7 %). El desarrollo de resistencia al tratamiento con NRTI fue significativamente menos frecuente con fosamprenavir/ritonavir comparado con nelfinavir (13 % versus 57 %; p<0,001).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de nelfinavir han sido evaluadas en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH. No se observaron diferencias significativas entre los voluntarios sanos y los pacientes infectados por el VIH.

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de nelfinavir se alcanzaron generalmente entre las 2 y las 4 horas después de la administración por vía oral con alimentos de dosis únicas o múltiples de 500 a 750 mg (de dos a tres comprimidos de 250 mg).

Después de la administración de dosis múltiples de 750 mg cada 8 horas durante 28 días (estado estacionario), la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) fue 3-4 $\mu\text{g/ml}$ y las concentraciones plasmáticas previas a la dosis siguiente (mínimas, valle) fueron de 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Después de administrar dosis únicas, se observó en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir un aumento mayor que proporcional a la dosis; sin embargo, esto no se observó después de dosis múltiples.

En un estudio farmacocinético en pacientes VIH-positivos se compararon dosis múltiples de 1250 mg dos veces al día (BID) con dosis múltiples de 750 mg tres veces al día (TID) durante 28 días. Los pacientes que recibían VIRACEPT BID (n = 10) alcanzaron una C_{max} de nelfinavir de $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ y $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Los pacientes que recibieron VIRACEPT TID (n=11) alcanzaron concentraciones máximas en plasma (C_{max}) de $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ y $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Las diferencias entre las concentraciones mínimas por la mañana, la tarde y la noche, en las pautas posológicas BID y TID, también se observaron en voluntarios sanos que recibieron medicación en intervalos precisos de 8 o 12 horas.

La farmacocinética de nelfinavir fue similar durante las administraciones BID y TID. En pacientes, el AUC_{0-24} de nelfinavir con la administración de 1250 mg BID fue $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (n = 10) y con la administración de 750 mg TID fue $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (n = 11). Los niveles mínimos de exposición al fármaco permanecen al menos veinte veces mayores que la CI_{95} media a lo largo del intervalo posológico para ambos regímenes. No se ha establecido la relevancia clínica de la relación de las medidas *in vitro* con la potencia del fármaco y los hallazgos clínicos. Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de nelfinavir mayor que proporcional a la dosis, tras la administración de dosis únicas; sin embargo, este hecho no se ha observado tras la administración múltiple.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de VIRACEPT.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

Los alimentos aumentan la exposición a nelfinavir y disminuyen la variabilidad farmacocinética de nelfinavir con relación al ayuno. En un estudio, voluntarios sanos recibieron una dosis única de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos) en ayunas o tras la toma de alimentos (tres comidas con diferente contenido calórico y en grasas). En un segundo estudio, voluntarios sanos recibieron dosis únicas de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos) en ayunas o tras la toma de alimentos (dos comidas con diferente contenido en grasas). A continuación se resumen los resultados de los dos estudios.

Aumento del AUC , C_{max} y T_{max} de nelfinavir tras la toma de alimentos con relación al ayuno después de la administración de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Cantidad de Kcal	% grasas	Número de individuos	Coefficiente de aumento del AUC	Coefficiente de aumento de C_{max}	Aumento de T_{max} (h)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

Aumento del AUC, C_{máx} y T_{máx} de nelfinavir tras la toma de alimentos con bajo contenido en grasas (20%) frente a alto contenido en grasas (50%) con relación al ayuno después de la administración de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Cantidad de Kcal	% grasas	Número de individuos	Coefficiente de aumento del AUC	Coefficiente de aumento de C _{máx}	Aumento de T _{máx} (h)
500	20	N=22	3,1	2,5	1,8
500	50	N=22	5,1	3,8	2,1

La exposición a nelfinavir aumenta al aumentar el contenido calórico o en grasas de las comidas que se toman con VIRACEPT.

Distribución: El nelfinavir en suero presenta una alta unión a proteínas ($\geq 98\%$). Tanto en animales como en humanos los volúmenes de distribución calculados (2-7 l/kg) excedieron el agua corporal total, lo que sugiere una amplia distribución de nelfinavir en los tejidos.

Metabolismo: Estudios *in vitro* demostraron que las múltiples isoformas del citocromo P-450, tales como CYP3A, CYP2C19/C9 y CYP2D6, son responsables del metabolismo de nelfinavir. En plasma se encontró un metabolito oxidativo principal y varios secundarios. El metabolito oxidativo principal, M8 (terc-butilhidroxinelfinavir), presentó una actividad antiviral *in vitro* igual a la del fármaco de origen y su formación está catalizada por el citocromo polimórfico CYP2C19. La posterior degradación de M8 parece estar catalizada por el CYP3A4. En sujetos con una actividad normal del CYP2C19, los niveles plasmáticos de este metabolito son aproximadamente el 25 % de la concentración plasmática total relacionada con nelfinavir. Se espera que en metabolizadores pobres del CYP2C19 o en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2C19 (ver sección 4.5) los niveles plasmáticos de nelfinavir sean elevados, mientras que los de terc-butilhidroxinelfinavir sean insignificantes o no medibles.

Eliminación: los valores estimados del aclaramiento oral después de dosis individuales (24-33 l/hora) y múltiples (26-61 l/hora) indican que nelfinavir presenta una biodisponibilidad hepática entre media y alta. La semivida de eliminación terminal en plasma fue generalmente de 3,5 a 5 horas. La mayor parte (87 %) de una dosis oral de 750 mg que contenía nelfinavir-C¹⁴ se recuperó en las heces; la radiactividad fecal total correspondió a nelfinavir (22 %) y numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Solamente el 1-2 % de la dosis se recuperó en la orina, siendo nelfinavir inalterado el componente principal.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Niños:

El aclaramiento de nelfinavir, administrado por vía oral, en niños de 2 a 13 años de edad es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que en adultos, con una gran variabilidad interindividual. Con la administración de VIRACEPT polvo oral o comprimidos a una dosis de aproximadamente 25-30 mg/kg tres veces al día con alimentos, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado estacionario que son similares a aquellas alcanzadas en los pacientes adultos que reciben 750 mg tres veces al día.

Se ha evaluado la farmacocinética de nelfinavir en 5 ensayos con pacientes pediátricos de edades comprendidas entre el nacimiento y los 13 años. Los pacientes recibieron VIRACEPT tres veces al día o dos veces al día con alimentos o comidas. A continuación se resumen las pautas posológicas y los valores asociados de AUC₂₄.

Resumen del AUC₂₄ en el estado estacionario de nelfinavir en estudios pediátricos

Nº de protocolo	Pauta posológica ¹	N ²	Edad	Alimentos tomados con Viracept	AUC ₂₄ (mg.h/l) Media aritmética ± DS
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 años	Polvo con leche, leche artificial en polvo, pudín o agua, como parte de una comida ligera o comprimido tomado con una comida ligera	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 años	Con alimentos	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 meses	Con leche	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 meses	Con leche	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 semanas	Polvo con agua, leche, leche artificial en polvo, fórmula de soja, leche de soja o suplementos dietéticos	44,1 ± 27,4
			1 semana		45,8 ± 32,1

1 Dosis especificada en el protocolo (rango de dosis efectiva)

2 N: número de individuos con resultados farmacocinéticos que se pueden determinar

En la tabla no se muestran los valores de la C_{valh} debido a que no están disponibles en todos los estudios

También se dispone de datos farmacocinéticos de 86 pacientes (edades comprendidas entre 2 y 12 años) que recibieron VIRACEPT 25-35 mg/kg TID en el estudio AG1343-556. Los datos farmacocinéticos del estudio AG1343-556 fueron más variables que los datos de otros estudios realizados en población pediátrica; con un intervalo de confianza del 95%, el valor del AUC₂₄ fue de 9 a 121 mg.h/l.

En general, el uso de VIRACEPT en población pediátrica está asociado con una exposición al fármaco muy variable. Se desconoce la razón de esta alta variabilidad pero puede deberse a las diferencias en la toma de alimentos de los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada:

No se dispone de datos en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado la farmacocinética de dosis múltiple de nelfinavir en pacientes VIH-positivo con insuficiencia hepática.

La farmacocinética de nelfinavir, después de una dosis única de 750 mg, fue estudiada en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Se observó un incremento del 49 %-69 % en el AUC de nelfinavir en los grupos con insuficiencia hepática (clases de A a C de Child-Turcotte), en comparación con el grupo de voluntarios sanos. No se pueden realizar recomendaciones específicas de dosis para nelfinavir en base a los resultados de este estudio. Un segundo estudio evaluó la farmacocinética en el estado de equilibrio de nelfinavir (1250 mg dos veces al día durante 2 semanas) en adultos VIH-seronegativos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=6) o moderada (Child-Pugh B; n=6). En comparación con los sujetos control con insuficiencia hepática normal, el AUC y la

$C_{\text{máx}}$ de nelfinavir no fueron significativamente diferentes en sujetos con insuficiencia hepática leve pero aumentaron un 62% y un 22%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios *in vitro*, concentraciones elevadas de nelfinavir y de su metabolito activo M8 inhibieron los canales de potasio cardíacos humanos (hERG) clonados. Los canales de potasio hERG resultaron inhibidos en un 20 % a concentraciones de nelfinavir y M8 de cuatro a cinco veces, y de unas setenta veces, respectivamente, por encima de los niveles terapéuticos medios de fármaco libre en humanos. Por el contrario, no se encontraron efectos que sugirieran la prolongación del intervalo QT en el ECG para dosis similares en perros o en el tejido cardíaco aislado. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos *in vitro*. Sin embargo, en base a los datos de los compuestos que se conoce que prolongan el intervalo QT, un bloqueo de más del 20 % de los canales de potasio hERG podría ser relevante clínicamente. Por consiguiente, el potencial de prolongación QT se deberá considerar en los casos de sobredosis (ver sección 4.9).

Toxicidad aguda y crónica: se llevaron a cabo estudios de toxicidad oral aguda y crónica en ratones (500 mg/kg/día), ratas (hasta 1.000 mg/kg/día) y monos (hasta 800 mg/kg/día). En las ratas hubo un aumento en el peso del hígado e hipertrofia tiroidea foliculo-celular relacionada con la dosis. En los monos se observó pérdida de peso y una desmejora física general, junto con evidencia general de toxicidad gastrointestinal.

Mutagénesis: los estudios *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, han demostrado que nelfinavir no presenta actividad mutagénica ni genotóxica.

Carcinogénesis: Los estudios de carcinogénesis se han realizado durante dos años con la administración oral de mesilato de nelfinavir a ratones y ratas. No hay indicios que sugieran un efecto oncogénico en ratones tras la administración oral de hasta 1.000 mg/kg/día. La administración de 1.000 mg/kg/día a ratas produjo un aumento de la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas y de carcinoma, en relación con los controles. Las exposiciones sistémicas fueron 3 y 4 veces las alcanzadas en humanos con la administración de dosis terapéuticas. La administración de 300 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas. El tratamiento crónico de ratas con nelfinavir ha demostrado que produce efectos consistentes con la inducción enzimática, que predispone a las ratas, pero no a los humanos, a neoplasmas tiroideos. El peso de la evidencia indica que es improbable que nelfinavir sea carcinogénico en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

El polvo oral contiene:

- celulosa microcristalina
- maltodextrina
- fosfato potásico dibásico
- crospovidona
- hipromelosa
- aspartamo (E951)
- palmitato de sacarosa
- aromas naturales y artificiales

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con sustancias ácidas debido al sabor (ver sección 4.2).

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

VIRACEPT 50 mg/g polvo oral se comercializa en frascos de plástico de HDPE, con cierres de seguridad de polipropileno con un revestimiento de polietileno. Cada frasco contiene 144 gramos de polvo oral, y está provisto de cucharas de polipropileno de 1 gramo (blanca) y de 5 gramos (azul).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El envase contiene dos cucharas, una de color blanco de 1 gramo y otra de color azul de 5 gramos.

1. Medir una cucharada rasa empleando el mango de la segunda cuchara para retirar el polvo sobrante.
2. mezclar el polvo con agua, leche, leche artificial, leche de soja, suplementos dietéticos o pudín
3. no mezclar el polvo con alimentos o zumos ácidos
4. se recomienda que una vez mezclado el polvo con los medios indicados en el paso 2, se use antes de 6 horas

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 de enero de 1998
Fecha de la última renovación: 23 de enero de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene mesilato de nelfinavir equivalente a 250 mg de nelfinavir.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película azules y oblongos biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VIRACEPT está indicado para la terapia antirretroviral combinada de pacientes adultos, adolescentes y niños de 3 años o mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

En pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa (IPs), la elección de nelfinavir deberá basarse en estudios de resistencia viral individualizados y en su historia de tratamiento.

Ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia con Viracept debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

VIRACEPT se administra por vía oral y siempre debe ingerirse con comida (ver sección 5.2).

Pacientes mayores de 13 años: La dosis recomendada de VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película es de **1250 mg (cinco comprimidos) dos veces al día (BID) o 750 mg (tres comprimidos) tres veces al día (TID)**, por vía oral.

La eficacia del régimen BID (dos veces al día) se ha evaluado frente al régimen TID (tres veces al día), principalmente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con IPs (ver sección 5.1).

Pacientes de 3 a 13 años de edad: La posología de inicio recomendada para niños es **50-55 mg/kg BID** o de **25 a 35 mg/kg de peso corporal en régimen TID**.

La posología de VIRACEPT comprimidos recubiertos con película recomendada para su administración a niños de 3 a 13 años de edad dos veces al día, es la siguiente:

Dosis a administrar dos veces al día a niños con edades de 3 a 13 años	
<u>Peso corporal del paciente en Kg</u>	<u>Número de VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película por dosis*</u>
de 18 a 22 kg	4
por encima de 22 kg	5

La dosis de VIRACEPT comprimidos recubiertos con película recomendada para su administración a **niños de 3 a 13 años de edad tres veces al día** se muestra en la tabla de abajo. **Los niños que pesen entre 10,5-12 kg, 12-14 kg y 18-22 kg recibirán un número diferente de comprimidos en cada comida.** La tabla proporciona un programa para asegurar que la dosis diaria total de Viracept se toma cada día de forma apropiada según el peso del niño.

El médico debe aconsejar al cuidador que vigile detenidamente el aumento de peso del niño para asegurar que la dosis diaria total que se toma es la apropiada. El médico también debe informar al cuidador de la importancia de seguir las instrucciones de posología y que el número de comprimidos adecuado se debe tomar en cada dosis con la comida.

Dosis a administrar tres veces al día a niños con edades de 3 a 13 años				
Peso corporal del paciente en kg	Número recomendado de comprimidos en cada comida			Número total de comprimidos por día
	Número de comprimidos en el desayuno	Número de comprimidos en la comida	Número de comprimidos en la cena	
7,5 a 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 a 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 a 12 kg*	2	1	1	4
12 a 14 kg*	2	1	2	5
14 a 16 kg	2	2	2	6
16 a 18 kg	2	2	2	6
18 a 22 kg*	3	2	2	7
más de 22 kg	3	3	3	9

* Los niños con estos pesos recibirán un número variable de comprimidos durante el día. Se debe observar la respuesta virológica e inmunológica para asegurar que estos niños responden al tratamiento.

Para pacientes que no puedan tragar comprimidos, VIRACEPT comprimidos puede disolverse en una taza con agua hasta la mitad mientras que se remueve bien con una cuchara. Una vez disuelto, el líquido turbio azulado debe mezclarse bien y tomarse inmediatamente. Se debe aclarar el vaso con media taza de agua y tragar el aclarado para asegurar que se toma la dosis completa.

No se recomienda tomar VIRACEPT en combinación con comidas ácidas o zumo (ej. zumo de naranja, zumo de manzana o compota de manzana) debido a que esta combinación puede provocar un sabor amargo. La suspensión de VIRACEPT debe tomarse con una comida.

El médico se debe asegurar que el cuidador comprende la importancia de supervisar el cumplimiento y el método adecuado para preparar y administrar los comprimidos de Viracept a los niños en cada grupo de peso.

Insuficiencia renal y hepática: no se cuenta con datos específicos para pacientes VIH positivo con insuficiencia renal, por lo cual no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas (ver sección 4.4). Nelfinavir se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado. No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones posológicas (ver sección 5.2). Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con medicamentos con índice terapéutico estrecho y que son sustratos del CYP3A4 [p.ej., terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam oral (ver sección 4.5 para precauciones para la administración de midazolam vía

parenteral), derivados del cornezuelo, lovastatina y simvastatina, alfuzosina y sildenafil cuando es usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil y otros inhibidores PDE-5 en pacientes con disfunción eréctil, ver sección 4.5)].

Los inductores potentes del CYP3A (p.ej. rifampicina, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones plasmáticas de nelfinavir. La coadministración con rifampicina está contraindicada debido a la reducción en la exposición a nelfinavir. El médico no debe utilizar inductores potentes del CYP 3A4 en combinación con Viracept y debe considerar el uso de alternativas cuando el paciente esté tomando VIRACEPT (ver sección 4.5).

Las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) no deben tomarse durante el tratamiento con nelfinavir, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de reducción de los efectos clínicos de nelfinavir (ver sección 4.5).

No se debe co-administrar VIRACEPT con omeprazol debido a una reducción en la exposición a nelfinavir y su metabolito activo M8 (terc-butilhidroxinelfinavir). Esto puede llevar a una pérdida de respuesta virológica y a una posible resistencia a VIRACEPT (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones de empleo

Se debe comunicar a los pacientes que VIRACEPT no cura la infección por el VIH, por lo que pueden continuar contrayendo infecciones y otras enfermedades asociadas al síndrome causado por el VIH, y que VIRACEPT no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del VIH a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Síndrome de Reconstitución Inmune: cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Hepatopatía: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de nelfinavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también la Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto correspondiente a estos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor incidencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. No se ha estudiado el uso de nelfinavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En ausencia de tales estudios, se debe tener precaución, ya que pueden aumentar los niveles de nelfinavir y/o los enzimas hepáticos.

No se debe dar colchicina con VIRACEPT a pacientes con insuficiencia hepática.

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articulares, rigidez articular o dificultad para moverse.

Insuficiencia Renal: debido a que nelfinavir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, no es probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Por lo tanto, no se requieren precauciones especiales o ajustes de dosis en estos pacientes. No se debe dar colchicina con VIRACEPT a pacientes con insuficiencia renal.

Diabetes mellitus e hiperglucemia: se han comunicado nuevos comienzos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían IPs. En algunos de estos casos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban situaciones clínicas que podían inducir a confusión, que necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Pacientes con hemofilia: se han dado casos de aumentos de hemorragia que incluyen hemartrosis y hematomas de piel espontáneos, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con IPs. En algunos pacientes se administraron dosis suplementarias de factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con IPs o se reinstauró en caso de que se hubiera suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

Lipodistrofia: la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia adquirida) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos cambios a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con IPs y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver sección 4.8).

Inhibidores PDE5: se debe tener especial precaución cuando se prescriba sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que estén recibiendo VIRACEPT. Cabe esperar que la co-administración de VIRACEPT con estos medicamentos incremente sus concentraciones y pueda dar lugar a reacciones adversas asociadas como hipotensión, síncope, cambios visuales y prolongación de la erección (ver sección 4.5). El uso concomitante del sildenafil prescrito para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con VIRACEPT está contraindicado (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas): los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden interaccionar con los inhibidores de la proteasa y aumentar el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Está contraindicado el uso concomitante de inhibidores de la proteasa con lovastatina o simvastatina. Se deben utilizar con precaución otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa ya que también pueden interaccionar con los inhibidores de la proteasa.

No se recomienda la administración simultánea de salmeterol con VIRACEPT. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nelfinavir se metaboliza principalmente a través de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Nelfinavir también es un inhibidor del CYP 3A4. En base a los datos *in vitro*, es improbable que nelfinavir inhiba otras isoformas del citocromo P450 a concentraciones dentro del rango terapéutico.

Combinación con otros medicamentos: Se recomienda precaución siempre que se co-administre VIRACEPT con agentes inductores o inhibidores y/o sustratos del CYP3A4; puede ser necesario el ajuste de dosis de dichas combinaciones (ver también secciones 4.3 y 4.8).

Sustratos del CYP3A4: La administración concomitante está contraindicada con los siguientes agentes que son sustratos del CYP3A4 y tienen un índice terapéutico estrecho: terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, derivados del cornezuelo, pimozida, midazolam oral, triazolam, alfuzosina y sildenafil cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

Cabe esperar que la co-administración de un IP con sildenafil produzca un incremento significativo de la concentración de sildenafil provocando un aumento de las reacciones adversas asociadas a sildenafil, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo.

Para otros sustratos del CYP3A4, puede ser necesario reducir la dosis o considerar alguna alternativa (Tabla 1).

La coadministración de nelfinavir con propionato de fluticasona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona. Se deben considerar alternativas que no se metabolizan por el CYP3A4 como beclometasona.

El uso concomitante de trazodona y nelfinavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de trazodona y debe considerarse una dosis menor de trazodona.

La coadministración de nelfinavir con simvastatina o lovastatina está contraindicada, ya que puede dar lugar a aumentos significativos de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y lovastatina (ver sección 4.3). Se deben considerar alternativas que no sean sustratos del CYP3A4 como pravastatina o fluvastatina. Se deben utilizar con precaución otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa ya que también pueden interactuar con los inhibidores de la proteasa.

No se recomienda la administración simultánea de salmeterol con VIRACEPT. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

La coadministración de warfarina y VIRACEPT puede afectar las concentraciones de warfarina. Se recomienda hacer un seguimiento estrecho de la razón normalizada internacional (INR) durante el tratamiento con VIRACEPT, especialmente al inicio de la terapia.

Inductores de enzimas metabólicas: Los inductores potentes del CYP3A4 (ej.: rifampicina, fenobarbital y carbamazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nelfinavir y su coadministración está contraindicada (ver sección 4.3). Se debe tener precaución cuando se co-administren otros agentes que inducen el CYP3A4. Cabe esperar que las concentraciones de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral y, por lo tanto, no debe coadministrarse con nelfinavir. La coadministración de midazolam parenteral con nelfinavir debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos para asegurar una estrecha monitorización clínica. Se debe considerar el ajuste de dosis de midazolam si se administra más de una dosis única (Tabla 1).

Inhibidores de enzimas metabólicas: Se podría esperar que la co-administración de nelfinavir con inhibidores del CYP2C19 (p.ej., fluconazol, fluoxetina, paroxetina, lansoprazol, imipramina, amitriptilina y diazepam) redujera la conversión de nelfinavir a su principal metabolito activo M8 (terc-butilhidroxi-nelfinavir) y simultáneamente aumentasen los niveles plasmáticos de nelfinavir (ver sección 5.2). Datos limitados obtenidos de ensayos clínicos de pacientes que recibieron uno o más de estos medicamentos junto con nelfinavir indicaron que no es de esperar un efecto clínicamente significativo sobre la seguridad y eficacia de estos pacientes. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que se produzca tal efecto.

En la Tabla 1 se recogen las interacciones de nelfinavir con los compuestos seleccionados que describen el impacto de nelfinavir en la farmacocinética del compuesto co-administrado y el impacto de otros medicamentos en la farmacocinética de nelfinavir.

Tabla 1: Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
<i>NRTIs</i>		
		<p>No se han observado interacciones clínicamente significativas entre nelfinavir y los análogos de nucleósidos. Actualmente no hay evidencia de una eficacia inadecuada de zidovudina en el SNC que pudiera estar asociada con una ligera reducción de los niveles plasmáticos de zidovudina cuando se co-administra con nelfinavir. Debido a que se recomienda que didanosina se administre con el estómago vacío, VIRACEPT debe administrarse (con alimentos) una hora después o más de 2 horas antes de administrarse didanosina.</p>
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Ritonavir 500 mg dosis única (nelfinavir 750 mg tid 6 días)	↔ AUC de ritonavir ↔ Cmax de ritonavir No se han medido las concentraciones de nelfinavir	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos
Ritonavir 500 mg BID, 3 dosis (nelfinavir 750 dosis única)	No se han medido las concentraciones de ritonavir No se han medido las concentraciones de nelfinavir ↑ 152 % AUC de nelfinavir	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos
Ritonavir 100 mg ó 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administración por la mañana)	No se han medido las concentraciones de ritonavir ↑ 20 % AUC de nelfinavir ↑ 74 % AUC del metabolito M8	No hubo diferencias significativas entre las dosis bajas de ritonavir (100 ó 200 mg BID) en cuanto a sus efectos sobre las AUCs de nelfinavir y del metabolito M8. No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos.
Ritonavir 100 mg ó 200 mg BID (nelfinavir 1250 mg BID administración por la tarde)	No se han medido las concentraciones de ritonavir ↑ 39 % AUC de nelfinavir ↑ 86 % AUC del metabolito M8	
Indinavir 800 mg dosis única (nelfinavir 750 mg TID X 7 días)	↑ 51 % AUC de indinavir ↔ Cmax de indinavir No se han medido las concentraciones de nelfinavir	No se ha establecido la seguridad de la combinación indinavir + nelfinavir
Indinavir 800 mg Q8H X 7 días (nelfinavir 750 mg dosis única)	No se han medido las concentraciones de indinavir ↑ 83 % AUC de nelfinavir	
Saquinavir 1200 mg dosis única (nelfinavir 750 mg TID X 4 días)	↑ 392 % AUC de saquinavir No se han medido las concentraciones de nelfinavir	
Saquinavir 1200 mg TID (nelfinavir 750 mg dosis única)	No se han medido las concentraciones de saquinavir ↑ 30 % AUC de nelfinavir	
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	↔ AUC de amprenavir ↑ 189 % Cmin de amprenavir ↔ AUC de nelfinavir	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
<i>Inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	↔ AUC de efavirenz ↓ 20 % AUC de nelfinavir	No es necesario el ajuste de dosis de ninguno de los dos medicamentos
Delavirdina 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	↓ 31 % AUC de delavirdina ↑ 107 % AUC de nelfinavir	No se recomienda esta combinación ya que no se ha establecido su seguridad
Nevirapina		No es necesario el ajuste de dosis cuando se administra nevirapina con nelfinavir.
<i>Agentes antiinfecciosos</i>		
Rifabutina 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	↑ 207 % AUC de rifabutina ↓ 32 % AUC de nelfinavir	Cuando se co-administran rifabutina y 750 mg TID ó 1250 mg BID de nelfinavir es necesario reducir la posología de rifabutina a 150 mg QD.
Rifabutina 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	↑ 83 % AUC de rifabutina ↓ 23 % AUC de nelfinavir	Cuando se co-administran rifabutina 750 mg TID ó 1250 mg BID de nelfinavir es necesario reducir la posología de rifabutina a 150 mg QD.
Rifampicina 600 mg qd x 7 días (Nelfinavir 750 mg q8h x 5-6 días)	No se han medido las concentraciones de rifampicina ↓ 82 % AUC de nelfinavir	El uso concomitante de rifampicina y nelfinavir está contraindicado.
Ketoconazol	No se han medido las concentraciones de ketoconazol ↑ 35 % AUC de nelfinavir	La co-administración de nelfinavir y un inhibidor potente del CYP3A, ketoconazol, dio lugar a un aumento del 35 % del AUC plasmático de nelfinavir. Los cambios en las concentraciones de nelfinavir no se consideran clínicamente significativos y no es necesario el ajuste de dosis cuando se co-administran ketoconazol y nelfinavir.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
17 α -etinilestradiol 35 μ g qd x 15 días (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 días)	↓ 47 % AUC de etinilestradiol No se han medido las concentraciones de nelfinavir	Los anticonceptivos que contengan etinilestradiol no deben co-administrarse con nelfinavir. Se deben considerar medidas anticonceptivas alternativas.
Noretindrona 0,4 mg qd x 15 días (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 días)	↓ 18 % AUC de noretindrona No se han medido las concentraciones de nelfinavir	Los anticonceptivos que contengan noretindrona no deben co-administrarse con nelfinavir. Se deben considerar medidas anticonceptivas alternativas.
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Estatinas)</i>		
		Debido a que un aumento en las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiólisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con nelfinavir.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
Simvastatina o lovastatina(Nelfinavir 1250 mg bid)	↑ 505 % AUC de simvastatina ↔ AUC de nelfinavir no se han medido las concentraciones	Está contraindicada la combinación de simvastatina o lovastatina y nelfinavir (ver contraindicaciones).
Atorvastatina 10 mg qd (Nelfinavir 1250 mg bid)	↑ 74 % AUC de atorvastatina No se han medido las concentraciones AUC de nelfinavir	El metabolismo de atorvastatina es menos dependiente del CYP3A4. Cuando se utiliza con nelfinavir, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina.
Pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina		El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente del CYP3A4 y no se espera que haya interacciones con nelfinavir. Si estuviera indicado el tratamiento de inhibidores de la HMG-CoA reductasa con nelfinavir, se recomienda el tratamiento con pravastatina o fluvastatina. También se puede administrar rosuvastatina con nelfinavir pero los pacientes deben ser monitorizados.
Anticonvulsivos		
Fenitoína 300 mg qd x 7 días (Nelfinavir 1250 mg bid x 14 días)	↓ 29 % AUC de fenitoína ↓ 28 % de fenitoína libre	No se recomienda el ajuste de dosis de nelfinavir. Nelfinavir puede dar lugar a una disminución del AUC de fenitoína, por lo que se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína cuando se utilice concomitantemente con nelfinavir.
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol 20 mg bid x 4 días administrado 30 minutos antes de nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg bid x 4 días)	No se han medido las concentraciones de omeprazol ↓ 36 % AUC de nelfinavir ↓ 37 % Cmax de nelfinavir ↓ 39 % Cmin de nelfinavir ↓ 92 % AUC del metabolito M8 ↓ 89 % Cmax del metabolito M8 ↓ 75 % Cmin del metabolito M8	No se debe co-administrar omeprazol con nelfinavir. La absorción de nelfinavir puede reducirse en situaciones en las que el pH gástrico esté aumentado, independientemente de la causa. La co-administración de nelfinavir con omeprazol puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y, por lo tanto, está contraindicado su uso concomitante. Se recomienda precaución cuando nelfinavir se co-administra con otros inhibidores de la bomba de protones.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
<i>Sedantes/Ansiolíticos</i>		
Midazolam	No se han realizado estudios de interacción farmacológica para la co-administración de nelfinavir con benzodiazepinas.	Midazolam se metaboliza mayoritariamente por el CYP3A4. La co-administración de midazolam con nelfinavir puede provocar un importante aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Basándose en los datos de otros inhibidores del CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean considerablemente mayores cuando se administra midazolam por vía oral. Por lo tanto, nelfinavir no se debe co-administrar con midazolam por vía oral. Si nelfinavir se co-administra con midazolam parenteral, debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o un lugar similar que asegure una rigurosa monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse el ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.
<i>Antagonistas del receptor H1, Agonistas 5-HT</i>		
Terfenadina, astemizol, cisaprida	Nelfinavir aumenta las concentraciones plasmáticas de terfenadina. Es probable que se produzcan interacciones similares con astemizol y cisaprida.	Nelfinavir no debe administrarse junto con terfenadina, astemizol o cisaprida debido a la posibilidad de arritmias cardíacas graves y/o potencialmente mortales.
<i>Antagonistas del receptor de la endotelina</i>		
Bosentan	No estudiado. El uso concomitante de bosentan y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de bosentan	Cuando se administre de forma concomitante con nelfinavir, se debe monitorizar la tolerabilidad del paciente al bosentan.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
Analgésicos		
Metadona 80 mg ± 21 mg qd > 1 mes (Nelfinavir 1250 mg bid x 8 días)	↓ 47 % AUC de metadona	Ninguno de los pacientes experimentó síndrome de abstinencia en este estudio; sin embargo, debido a los cambios farmacocinéticos, debería esperarse que algunos de los pacientes que reciban esta combinación de medicamentos experimenten síndrome de abstinencia y requieran un ajuste al alza de la dosis de metadona. El AUC de metadona puede disminuir cuando se co-administra con nelfinavir; por lo que puede ser necesario realizar un ajuste al alza de la dosis de metadona durante el uso concomitante con nelfinavir.
Esteroides inhalados/nasales		
Fluticasona	↑ Fluticasona	El uso concomitante de propionato de fluticasona y VIRACEPT puede aumentar las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona. Utilizar con precaución. Considerar alternativas a propionato de fluticasona que no se metabolizan por el CYP3A4 como beclometasona, especialmente para el uso prolongado.
Antidepresivos		
Trazodona	↑ Trazodona	El uso concomitante de trazodona y VIRACEPT puede aumentar las concentraciones de trazodona. La combinación se debe utilizar con precaución y debe considerarse una dosis menor de trazodona.
Inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)		
Tadalafilo	No estudiado. El uso concomitante de tadalafilo y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de tadalafilo.	No se recomienda la co-administración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con VIRACEPT.
Sildenafil	No estudiado. El uso concomitante de sildenafil y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de sildenafil.	Sildenafil está contraindicado cuando se coadministra con VIRACEPT (ver contraindicaciones).
Inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE)		
Tadalafilo	No estudiado. El uso concomitante de tadalafilo y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de tadalafilo.	Utilizar con un mayor seguimiento de las reacciones adversas asociadas con el incremento de la exposición a tadalafilo.

Medicamento por área terapéutica (dosis de nelfinavir utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco % de cambio	Recomendaciones relativas a la co-administración
Sildenafil	No estudiado. El uso concomitante de sildenafil y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de sildenafil.	<u>Dosis inicial de sildenafil que no exceda los 25 mg en 48 horas.</u> Utilizar con un mayor seguimiento de las reacciones adversas asociadas con el incremento a la exposición de sildenafil.
Vardenafilo	No estudiado. El uso concomitante de vardenafilo y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de vardenafilo.	Utilizar con un mayor seguimiento de las reacciones adversas asociadas con el incremento a la exposición de vardenafilo.
Medicamento antigota		
Colchicina	No estudiado. El uso concomitante de colchicina y nelfinavir puede incrementar los niveles plasmáticos de colchicina.	<ul style="list-style-type: none"> Si el tratamiento con nelfinavir es necesario, se recomienda la reducción de la dosis de colchicina o la interrupción del tratamiento con colchicina en pacientes con una función renal o hepática normal. No se debe administrar colchicina con nelfinavir a pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).
Plantas medicinales		
Hierba de San Juan	Los niveles plasmáticos de nelfinavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a que la Hierba de San Juan produce la inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos y/o de proteínas transportadoras.	Las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan no deben utilizarse concomitantemente con nelfinavir. Si el paciente ya está tomando hierba de San Juan se debe interrumpir la utilización de la hierba de San Juan, comprobar los niveles virales y, si es posible, los niveles de nelfinavir. Los niveles de nelfinavir pueden aumentar al interrumpir la administración de la hierba de San Juan y puede ser necesario el ajuste de la dosis de nelfinavir. El efecto inductor de la hierba de San Juan puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar su administración.

↑ indica aumento, ↓ indica disminución, ↔ indica cambio mínimo (< 10 %)

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

En los estudios animales de toxicidad para la reproducción realizados en ratas no se observaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, a dosis que proporcionaban una exposición sistémica comparable a la observada con la dosis clínica. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. VIRACEPT sólo debe administrarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica los posibles riesgos para el feto.

Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH. Los estudios en ratas lactantes demostraron que nelfinavir se

excreta en la leche materna. No hay datos disponibles sobre la excreción de nelfinavir en la leche materna humana. Se debe advertir a las madres que interrumpan la lactancia si están siendo tratadas con VIRACEPT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VIRACEPT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT se estudió en ensayos clínicos controlados con más de 1.300 pacientes. La mayoría de los pacientes de estos ensayos recibieron bien 750 mg TID en monoterapia o en combinación con análogos de nucleósidos, o bien 1250 mg BID en combinación con análogos de nucleósidos. Los siguientes acontecimientos adversos con una relación al menos posible con nelfinavir (i.e. reacciones adversas) fueron notificados con mayor frecuencia: diarrea, náuseas y erupción cutánea/*rash*. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos con nelfinavir

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos. La lista incluye también anomalías de laboratorio destacables que se han observado con nelfinavir (a las 48 semanas).

Tabla 2: Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables observadas en los ensayos fase II y fase III. (Muy frecuentes ($\geq 10\%$); frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$))

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	
	Grados 3 y 4	Todos los grados
Frecuencia de la reacción		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes		Diarrea
Frecuentes		Náuseas, flatulencia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Frecuentes		Erupción cutánea/ <i>rash</i>
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Frecuentes		Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, neutropenia, aumento de la creatina quinasa en sangre, disminución del recuento de neutrófilos

Niños y neonatos:

Aproximadamente 400 pacientes recibieron nelfinavir durante la realización de ensayos clínicos en pediatría (Estudios 524, 556, PACTG 377/725 y PENTA-7) de hasta 96 semanas de duración. El perfil de reacciones adversas observado durante los ensayos clínicos en pediatría fue similar al observado en adultos. La diarrea fue el acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia en niños. La alteración de laboratorio observada con más frecuencia fue la neutropenia/leucopenia. Durante estos ensayos menos del 13% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a acontecimientos adversos.

Experiencia post-comercialización con nelfinavir

A continuación se resumen las reacciones adversas graves y no graves obtenidas de notificaciones espontáneas en la fase de comercialización (en las que nelfinavir se tomó como único inhibidor de la proteasa o en combinación con otra terapia antirretroviral), y no mencionadas anteriormente en la

sección 4.8, para las cuales no se puede excluir una relación causal con nelfinavir. Como estos datos se obtienen de notificaciones espontáneas, se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reacciones de hipersensibilidad entre las que se incluyen broncoespasmo, fiebre, prurito, edema facial y rash maculopapular o dermatitis bullosa.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes - raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (Lipodistrofia adquirida) en pacientes infectados por VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (lipohipertrofia joroba de búfalo).

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aparición de diabetes mellitus o exacerbación de diabetes mellitus existente.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vómitos, pancreatitis/aumento de la amilasa en sangre.

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensión abdominal.

Trastornos hepatobiliares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, enzimas hepáticas elevadas e ictericia cuando nelfinavir se combina con otros agentes antirretrovirales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): se ha notificado un aumento de la creatinina quinasa, mialgia, miositis y rabdomiólisis con los IPs, particularmente en combinación con los análogos de nucleósidos.

Trastornos vasculares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumento de hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras ($\leq 0,01\%$), incluyendo notificaciones aisladas: eritema multiforme.

Población pediátrica:

Durante la comercialización, se han notificado reacciones adversas adicionales que se describen a continuación. Debido a que estos datos proceden del sistema de notificación espontánea, se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas: hipertrigliceridemia, anemia, ácido láctico elevado en sangre y neumonía.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como triglicéridos elevados en sangre, colesterol elevado en sangre, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La experiencia relativa a la sobredosis aguda con VIRACEPT en humanos es limitada. No existe un antídoto específico para la sobredosis con nelfinavir. Si está indicado, la eliminación del nelfinavir no absorbido debe realizarse mediante emesis o lavado gástrico. Para ayudar a eliminar el nelfinavir no

absorbido puede administrarse también carbón activado. Es improbable que se pueda eliminar nelfinavir de la sangre en una proporción significativa mediante diálisis debido a su alta unión a proteínas.

La sobredosis de nelfinavir podría teóricamente resultar en la prolongación del intervalo QT del ECG (ver también sección 5.3). Este hecho justifica la necesidad de monitorizar a los pacientes con sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de acción directa, código ATC: J05AE04

Mecanismo de acción: la proteasa del VIH es un enzima necesario para el corte proteolítico de las poliproteínas precursoras virales, dando proteínas individuales halladas en el VIH infeccioso. La proteólisis de estas poliproteínas virales es esencial para la maduración del virus infeccioso. Nelfinavir se une reversiblemente al centro activo de la proteasa del VIH e impide el corte de las poliproteínas, dando lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas.

Actividad antiviral in vitro: se ha demostrado la actividad antiviral de nelfinavir *in vitro* en líneas celulares linfoblastoides, linfocitos de sangre periférica y monocitos/macrófagos, tanto en infecciones agudas como crónicas por VIH. Se demostró que nelfinavir era activo frente a un amplio espectro de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 y del VIH-2 cepa ROD. La CE₉₅ (concentración eficaz en un 95 %) de nelfinavir, varió de 7 a 111 nM (media de 58 nM). Nelfinavir demostró efectos entre aditivos y sinérgicos frente al VIH en combinación con los inhibidores de la transcriptasa inversa, zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T), sin aumentar la citotoxicidad.

Resistencia: El escape viral a nelfinavir puede ocurrir mediante mutaciones de la proteasa viral en los aminoácidos de las posiciones 30, 88 y 90.

In vitro: Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH con una susceptibilidad reducida al nelfinavir. Se monitorizaron aislados de VIH tomados de pacientes seleccionados, tratados con nelfinavir solo o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa, en lo relativo a cambios fenotípicos (n=19) y genotípicos (n=195, 157 de los cuales fueron evaluables) en los ensayos clínicos, durante un periodo de 2 a 82 semanas. En > 10 % de los pacientes con aislados evaluables se detectaron una o más mutaciones de la proteasa viral en los aminoácidos 30, 35, 36, 46, 71, 77 y 88. De los 19 pacientes a los que se les hizo un análisis fenotípico y genotípico en los aislados clínicos, 9 aislados de pacientes presentaban una susceptibilidad reducida (de 5 a 93 veces) al nelfinavir *in vitro*. Los aislados de los 9 pacientes poseían una o más mutaciones en el gen de la proteasa viral. El aminoácido 30 fue la posición más frecuentemente mutada.

Resistencia cruzada in vitro: Los aislados de VIH obtenidos de 5 pacientes durante el tratamiento con nelfinavir mostraron un descenso de 5 a 93 veces en la susceptibilidad al nelfinavir *in vitro* cuando se comparaban con los aislados correspondientes a nivel basal, pero sin un descenso concordante en la susceptibilidad a indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir *in vitro*. A la inversa, tras el tratamiento con ritonavir, 6 de los 7 aislados clínicos con susceptibilidad reducida a ritonavir *in vitro* (de 8- a 113 veces) en comparación con el nivel basal también mostraron una disminución de la susceptibilidad a nelfinavir *in vitro* (de 5 a 40 veces). Un aislado VIH obtenido de un paciente en tratamiento con saquinavir mostró susceptibilidad reducida a saquinavir (7 veces) pero sin disminución concordante en la susceptibilidad al nelfinavir. La resistencia cruzada entre nelfinavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable debido a los diferentes enzimas diana implicados. Aislados clínicos (n=5) con susceptibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, o nevirapina mantienen su susceptibilidad total a nelfinavir *in vitro*.

In vivo: La incidencia global de la mutación D30N en la proteasa viral de los aislados evaluables (n=157) de los pacientes que recibieron nelfinavir en monoterapia o nelfinavir en combinación con zidovudina y lamivudina o estavudina fue del 54,8 %. La incidencia global de otras mutaciones asociadas con resistencia primaria a IPs fue del 9,6 % para la sustitución L90M, mientras que no se observaron sustituciones en las posiciones 48, 82 y 84.

Datos clínicos farmacodinámicos: se ha documentado que el tratamiento con nelfinavir solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales reduce la carga viral y aumenta los recuentos de células CD4 en pacientes seropositivos VIH-1. Las reducciones observadas en el ARN del VIH con el tratamiento con nelfinavir en monoterapia fueron menos pronunciadas y de menor duración. En varios ensayos en que participaron pacientes infectados por el VIH-1 se evaluaron los efectos de nelfinavir (solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales) sobre los marcadores biológicos de actividad de la enfermedad, el recuento de células CD4 y el ARN viral.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado principalmente frente al régimen VIRACEPT 250 mg comprimidos TID en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con IPs (*naïve*). Un ensayo abierto, randomizado compara la supresión del ARN del VIH con 1250 mg de nelfinavir BID frente a 750 mg de nelfinavir TID en pacientes *naïve* a los IPs, que además recibían estavudina (30-40 mg BID) y lamivudina (150 mg BID).

Proporción de pacientes con niveles de ARN del VIH por debajo del límite inferior de cuantificación (técnicas sensible y ultrasensible) a la semana 48				
Técnica	Análisis	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	IC 95 %
Sensible	Datos observados	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensible	Datos observados	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Última observación arrastrada (*Last observation carried forward*)

ITT = Intención de tratar

NC = F: no completados = fracasos

El régimen BID produce un aumento estadísticamente significativo de los niveles plasmáticos máximos de nelfinavir, en comparación con el régimen TID. Se observaron pequeñas diferencias estadísticamente no significativas en otros parámetros farmacocinéticos, sin tendencias favorables a un régimen frente al otro. Aunque el ensayo 542 no mostró diferencias significativas de eficacia entre los dos regímenes en una población de pacientes predominantemente *naïve* a la terapia antirretroviral, se desconoce el significado de estos hallazgos para los pacientes que hayan recibido tratamiento antirretroviral previo.

En un ensayo con 237 pacientes VIH-1 seropositivos tratados con zidovudina y lamivudina más nelfinavir (a 2 dosis diferentes) o con zidovudina y lamivudina sola, la media del recuento basal de células CD4 fue 288 células/mm³ y la media de los niveles plasmáticos basales del ARN del VIH fue 5,21 log¹⁰ copias/ml (160,394 copias/ml). El descenso medio del ARN plasmático del VIH determinado por PCR (< 400 copias/ml) a las 24 semanas fue de 2,33 log¹⁰ en pacientes que recibían tratamiento en combinación con 750 mg de nelfinavir TID, comparado con 1,34 log¹⁰ en pacientes tratados sólo con zidovudina y lamivudina. A las 24 semanas, el porcentaje de pacientes cuyos niveles plasmáticos de ARN del VIH habían descendido por debajo del límite de detección del ensayo de PCR (<400 copias/ml) fue del 81 % en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina, y del 8 % en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. La media del recuento de células CD4 a las 24 semanas se vio aumentada en aproximadamente 150 células/mm³ en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID más zidovudina y lamivudina, y en aproximadamente 95 células/mm³ en el tratado con zidovudina y lamivudina. A las 48 semanas, aproximadamente el 75 % de los pacientes tratados con 750 mg de nelfinavir TID más zidovudina y lamivudina permanecieron por debajo del nivel de detección del ensayo (< 400 copias/ml); en este grupo en los recuentos de células CD4 el aumento medio fue de 198 células/mm³ a las 48 semanas.

No se han observado diferencias importantes en la seguridad o tolerabilidad entre los grupos de posología BID y TID, con la misma proporción de pacientes en cada brazo que experimentaba reacciones adversas de cualquier intensidad, independientemente de la relación con la medicación del ensayo.

Los niveles plasmáticos de algunos inhibidores de la proteasa del VIH-1 metabolizados principalmente por el CYP3A4 pueden aumentar al administrarse con dosis bajas de ritonavir, el cual es un inhibidor de esta vía metabólica. Los protocolos terapéuticos de varios inhibidores de proteasas sometidos a esta interacción requieren la co-administración de dosis bajas de ritonavir (“potenciación”) con objeto de aumentar los niveles plasmáticos y optimizar la eficacia antiviral. Los niveles plasmáticos de nelfinavir, metabolizado principalmente por el CYP2C19 y sólo parcialmente por el CYP3A4, no aumentan mucho al administrarse junto con ritonavir y, por tanto, nelfinavir no requiere la co-administración de dosis bajas de ritonavir. Se han comparado en dos ensayos la seguridad y la eficacia de nelfinavir (no potenciado) frente a inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, cada uno en combinación con otros agentes antirretrovirales.

El ensayo M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego en 653 pacientes *naïve* al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID n=326) frente a nelfinavir (750 mg TID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y estavudina (40 mg dos veces al día). La mediana de los niveles de ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,98 log¹⁰ copias/ml y de 5,01 log¹⁰ copias/ml en los grupos tratados con nelfinavir y lopinavir/ritonavir, respectivamente. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 232 células/mm³ en ambos grupos. En la semana 48, el 63 % de los pacientes tratados con nelfinavir y el 75 % de los tratados con lopinavir/ritonavir tenían < 400 copias/ml de ARN del VIH-1, mientras que el 52 % de los pacientes con nelfinavir y el 67 % de los pacientes con lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, pérdida = fracaso). El incremento medio del recuento de células CD4+ desde el inicio del tratamiento hasta la semana 48 fue de 195 células/mm³ y 207 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. Durante las 48 semanas de tratamiento, un porcentaje mayor de pacientes, estadísticamente significativo, en el brazo de lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en comparación con el brazo de nelfinavir.

El ensayo APV30002 es un ensayo aleatorizado, abierto en 649 pacientes con enfermedad avanzada por VIH y *naïve* al tratamiento antirretroviral, que compara fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg QD n=322) frente a nelfinavir (1250 mg BID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y abacavir (300 mg dos veces al día). La mediana de los niveles de ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,8 log¹⁰ copias/ml en ambos grupos de tratamiento. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 177 y 166x10⁶ células/l en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir, respectivamente. En la semana 48, se demostró no-inferioridad en el 68 % de los pacientes del grupo tratado con nelfinavir y el 69 % de los pacientes tratados con fosamprenavir/ritonavir, con < 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma mientras que el 53 % de los pacientes con nelfinavir y el 55 % de los pacientes con fosamprenavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, rebote/suspensión = fracaso). El incremento de la mediana del recuento de células CD4+ después de 48 semanas fue de 207 y de 203 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir, respectivamente. El fracaso en la respuesta virológica fue mayor en el grupo de nelfinavir (17 %) que en el grupo de fosamprenavir/ritonavir (7 %). El desarrollo de resistencia al tratamiento con NRTI fue significativamente menos frecuente con fosamprenavir/ritonavir comparado con nelfinavir (13 % versus 57 %; p<0,001).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de nelfinavir han sido evaluadas en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH. No se observaron diferencias significativas entre los voluntarios sanos y los pacientes infectados por el VIH.

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de nelfinavir se alcanzaron, generalmente, entre las 2 y las 4 horas después de la administración por vía oral con alimentos de dosis únicas o múltiples de 500 a 750 mg (de dos a tres comprimidos de 250 mg).

Después de la administración de dosis múltiples de 750 mg cada 8 horas durante 28 días (estado de equilibrio), la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{\max}) fue 3-4 $\mu\text{g/ml}$ y las concentraciones plasmáticas previas a la dosis siguiente (mínimas, valle) fueron de 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Después de administrar dosis únicas, se observó en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir un aumento mayor que proporcional a la dosis; sin embargo, esto no se observó después de dosis múltiples.

En un estudio farmacocinético en pacientes VIH-positivos se compararon dosis múltiples de 1250 mg dos veces al día (BID) con dosis múltiples de 750 mg tres veces al día (TID) durante 28 días. Los pacientes que recibían VIRACEPT BID (n = 10) alcanzaron una C_{\max} de nelfinavir de $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ y $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Los pacientes que recibieron VIRACEPT TID (n=11) alcanzaron concentraciones máximas en plasma (C_{\max}) de $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ y $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Las diferencias entre las concentraciones mínimas por la mañana, la tarde y la noche, en las pautas posológicas BID y TID, también se observaron en voluntarios sanos que recibieron medicación a intervalos precisos de 8 o 12 horas.

La farmacocinética de nelfinavir fue similar durante las administraciones BID y TID. En pacientes, el AUC_{0-24} de nelfinavir con la administración de 1250 mg BID fue $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g/ml}$ (n = 10) y con la administración de 750 mg TID fue $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n = 11). Los niveles mínimos de exposición al fármaco permanecen al menos veinte veces mayores que la media Cl_{95} media a lo largo del intervalo posológico para ambos regímenes. No se ha establecido la relevancia clínica de la relación de las medidas *in vitro* con la potencia del fármaco y los hallazgos clínicos. Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de nelfinavir mayor que proporcional a la dosis, tras la administración de dosis únicas; sin embargo, este hecho no se ha observado tras la administración múltiple.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de VIRACEPT.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

Los alimentos aumentan la exposición a nelfinavir y disminuyen la variabilidad farmacocinética de nelfinavir con relación al ayuno. En un estudio, voluntarios sanos recibieron una dosis única de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos) en ayunas o tras la toma de alimentos (tres comidas con diferente contenido calórico y en grasas). En un segundo estudio, voluntarios sanos recibieron dosis únicas de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos) en ayunas o tras la toma de alimentos (dos comidas con diferente contenido en grasas). A continuación se resumen los resultados de los dos estudios.

Aumento del AUC, C_{\max} y T_{\max} de nelfinavir tras la toma de alimentos con relación al ayuno después de la administración de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Cantidad de Kcal	% grasas	Número de individuos	Coefficiente de aumento del AUC	Coefficiente de aumento de C_{\max}	Aumento de T_{\max} (h)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

Aumento del AUC, C_{máx} y T_{máx} de nelfinavir tras la toma de alimentos con bajo contenido en grasas (20%) frente a alto contenido en grasas (50%) con relación al ayuno después de la administración de 1250 mg de VIRACEPT (5 x 250 mg comprimidos)

Cantidad de Kcal	% grasas	Número de individuos	Coefficiente de aumento del AUC	Coefficiente de aumento de C _{máx}	Aumento de T _{máx} (h)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

La exposición a nelfinavir aumenta al aumentar el contenido calórico o en grasas de las comidas que se toman con VIRACEPT.

Distribución: El nelfinavir en suero presenta una alta unión a proteínas ($\geq 98\%$). Tanto en animales como en humanos los volúmenes de distribución calculados (2-7 l/kg) excedieron el agua corporal total, lo que sugiere una amplia distribución de nelfinavir en los tejidos.

Metabolismo: Estudios *in vitro* demostraron que las múltiples isoformas del citocromo P-450, tales como CYP3A, CYP2C19/C9 y CYP2D6, son responsables del metabolismo de nelfinavir. En plasma se encontró un metabolito oxidativo principal y varios secundarios. El metabolito oxidativo principal, M8 (terc-butilhidroxinelfinavir), presentó una actividad antiviral *in vitro* igual a la del fármaco de origen y su formación está catalizada por el citocromo polimórfico CYP2C19. La posterior degradación de M8 parece estar catalizada por el CYP3A4. En sujetos con una actividad normal del CYP2C19, los niveles plasmáticos de este metabolito son aproximadamente el 25 % de la concentración plasmática total relacionada con nelfinavir. Se espera que en metabolizadores pobres del CYP2C19 o en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2C19 (ver sección 4.5) los niveles plasmáticos de nelfinavir sean elevados, mientras que los de terc-butilhidroxinelfinavir sean insignificantes o no medibles.

Eliminación: los valores estimados del aclaramiento oral después de dosis individuales (24-33 l/hora) y múltiples (26-61 l/hora) indican que nelfinavir presenta una biodisponibilidad hepática entre media y alta. La semivida de eliminación terminal en plasma fue generalmente de 3,5 a 5 horas. La mayor parte (87 %) de una dosis oral de 750 mg que contenía nelfinavir- C¹⁴ se recuperó en las heces; la radiactividad fecal total correspondió a nelfinavir (22 %) y numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Solamente el 1-2 % de la dosis se recuperó en la orina, siendo nelfinavir inalterado el componente principal.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Niños:

El aclaramiento de nelfinavir, administrado por vía oral, en niños de 2 a 13 años de edad es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que en adultos, con una gran variabilidad interindividual. Con la administración de VIRACEPT polvo para uso oral o comprimidos a una dosis de aproximadamente 25-30 mg/kg tres veces al día con alimentos, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio que son similares a aquellas alcanzadas en los pacientes adultos que reciben 750 mg tres veces al día.

Se ha evaluado la farmacocinética de nelfinavir en 5 ensayos con pacientes pediátricos de edades comprendidas entre el nacimiento y los 13 años. Los pacientes recibieron VIRACEPT tres veces al día o dos veces al día con alimentos o comidas. A continuación se resumen las pautas posológicas y los valores asociados de AUC₂₄.

Resumen del AUC₂₄ en el estado estacionario de nelfinavir en estudios pediátricos

Nº de protocolo	Pauta posológica ¹	N ²	Edad	Alimentos tomados con Viracept	AUC ₂₄ (mg.h/l) Media aritmética ± DS
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 años	Polvo con leche, leche artificial en polvo, pudín o agua, como parte de una comida ligera o comprimido tomado con una comida ligera	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 años	Con alimentos	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 meses	Con leche	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 meses	Con leche	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 semanas	Polvo con agua, leche, leche artificial en polvo, fórmula de soja, leche de soja o suplementos dietéticos	44,1 ± 27,4
			1 semana		45,8 ± 32,1

1 Dosis especificada en el protocolo (rango de dosis efectiva)

2 N: número de individuos con resultados farmacocinéticos que se pueden determinar

En la tabla no se muestran los valores de la C_{valh} debido a que no están disponibles en todos los estudios

También se dispone de datos farmacocinéticos de 86 pacientes (edades comprendidas entre 2 y 12 años) que recibieron VIRACEPT 25-35 mg/kg TID en el estudio AG1343-556. Los datos farmacocinéticos del estudio AG1343-556 fueron más variables que los datos de otros estudios realizados en población pediátrica; con un intervalo de confianza del 95%, el valor del AUC₂₄ fue de 9 a 121 mg.h/l.

En general, el uso de VIRACEPT en población pediátrica está asociado con una exposición al fármaco muy variable. Se desconoce la razón de esta alta variabilidad pero puede deberse a las diferencias en la toma de alimentos de los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzadas:

No se dispone de datos en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado la farmacocinética de dosis múltiple de nelfinavir en pacientes VIH-positivo con insuficiencia hepática.

La farmacocinética de nelfinavir, después de una dosis única de 750 mg, fue estudiada en pacientes con insuficiencia hepática y en voluntarios sanos. Se observó un incremento del 49 %-69 % en el AUC de nelfinavir en los grupos con insuficiencia hepática (clases de A a C de Child-Turcotte), en comparación con el grupo de voluntarios sanos. No se pueden realizar recomendaciones específicas de dosis para nelfinavir en base a los resultados de este estudio.

Un segundo estudio evaluó la farmacocinética en el estado de equilibrio de nelfinavir (1250 mg dos veces al día durante 2 semanas) en adultos VIH-seronegativos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=6) o moderada (Child-Pugh B; n=6). En comparación con los sujetos control con insuficiencia hepática normal, el AUC y la C_{máx} de nelfinavir no fueron significativamente diferentes

en sujetos con insuficiencia hepática leve pero aumentaron un 62% y un 22%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios *in vitro*, concentraciones elevadas de nelfinavir y de su metabolito activo M8 inhibieron los canales de potasio cardíacos humanos (hERG) clonados. Los canales de potasio hERG resultaron inhibidos en un 20 % a concentraciones de nelfinavir y M8 de cuatro a cinco veces, y de unas setenta veces, respectivamente, por encima de los niveles terapéuticos medios de fármaco libre en humanos. Por el contrario, no se encontraron efectos que sugirieran la prolongación del intervalo QT en el ECG para dosis similares en perros o en el tejido cardíaco aislado. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos *in vitro*. Sin embargo, en base a los datos de los compuestos que se conoce que prolongan el intervalo QT, un bloqueo de más del 20 % de los canales de potasio hERG podría ser relevante clínicamente. Por consiguiente, el potencial de prolongación QT se deberá considerar en los casos de sobredosis (ver sección 4.9).

Toxicidad aguda y crónica: se llevaron a cabo estudios de toxicidad oral aguda y crónica en ratones (500 mg/kg/día), ratas (hasta 1.000 mg/kg/día) y monos (hasta 800 mg/kg/día). En las ratas hubo un aumento en el peso del hígado e hipertrofia tiroidea foliculo-celular relacionada con la dosis. En los monos se observó pérdida de peso y una desmejora física general, junto con evidencia general de toxicidad gastrointestinal.

Mutagénesis: los estudios *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, han demostrado que nelfinavir no presenta actividad mutagénica ni genotóxica.

Carcinogénesis: Los estudios de carcinogénesis se han realizado durante dos años con la administración oral de mesilato de nelfinavir a ratones y ratas. No hay indicios que sugieran un efecto oncogénico en ratones tras la administración oral de hasta 1000 mg/kg/día. La administración de 1000 mg/kg/día a ratas produjo un aumento de la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas y de carcinoma, en relación con los controles. Las exposiciones sistémicas fueron 3 y 4 veces las alcanzadas en humanos con la administración de dosis terapéuticas. La administración de 300 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas. El tratamiento crónico de ratas con nelfinavir ha demostrado que produce efectos consistentes con la inducción enzimática, que predispone a las ratas, pero no a los humanos, a neoplasmas tiroideos. El peso de la evidencia indica que es improbable que nelfinavir sea carcinogénico en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido contiene los siguientes excipientes:

Núcleo del comprimido:

Silicato de calcio

Croscopolidona

Estearato de magnesio

Índigo carmín (E132) en polvo.

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa,

Triacetato de glicerol.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de VIRACEPT se comercializan en frascos de plástico de HDPE que contienen 270 ó 300 comprimidos, con cierres de seguridad de HDPE con revestimiento de polietileno. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:

Fecha de la primera autorización: 22 de enero de 1998
Fecha de la última renovación: 23 de enero de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

VIRACEPT 50 mg/g polvo oral:

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

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película:

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Plan de Gestión de Riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) se compromete a realizar los estudios y las actividades complementarias de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, acordadas en la versión 1 con fecha del 30 Julio 2007 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentada en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada con el CHMP.

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, debe aportarse un PGR actualizado al mismo tiempo que cada nuevo Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, debe presentarse un PGR actualizado

- Cuando se recibe una nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización del riesgos
- Dentro de los 60 días después de haber alcanzado un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

IPS: El Titular de la Autorización de Comercialización presentará anualmente los IPS.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DEL ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viracept 50 mg/g polvo oral
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El frasco contiene 144 g de polvo oral. Cada gramo de polvo oral contiene mesilato de nelfinavir equivalente a 50 mg de nelfinavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene el edulcorante aspartamo (E951), palmitato de sacarosa, potasio, aromas naturales y artificiales y otros excipientes. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

144 g de polvo oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No reconstituir en el frasco

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C
Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

viracept 50 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viracept 50 mg/g polvo oral
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de polvo oral contiene 50 mg de nelfinavir (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene E951, palmitato de sacarosa, potasio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

144 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No reconstituir en el frasco

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C
Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

”Logo”

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DEL ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos recubiertos con película
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 292,25 mg de mesilato de nelfinavir, equivalentes a 250 mg de nelfinavir como base libre.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene el colorante indigocarmín (E132) y otros excipientes.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

270 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

viracept 250 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos recubiertos con película
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de nelfinavir (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

270 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

“Logo”

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DEL ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos recubiertos con película
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 292,25 mg de mesilato de nelfinavir, equivalentes a 250 mg de nelfinavir como base libre.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene el colorante indigocarmín (E132) y otros excipientes.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

viracept 250 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos recubiertos con película
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de nelfinavir (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

“Logo”

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

VIRACEPT 50 mg/g polvo oral Nelfinavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viracept y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Viracept
3. Cómo tomar Viracept
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viracept
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRACEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Viracept

Viracept contiene un medicamento llamado nelfinavir, el cual es un “inhibidor de la proteasa” que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “antirretrovirales”.

Para qué se utiliza Viracept

Viracept se utiliza con otros medicamentos “antirretrovirales” para:

- Actuar contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Ayuda a reducir el número de partículas de VIH en la sangre.
- Aumentar el número de algunas células en sangre que ayudan a luchar contra la infección. Estas células se llaman glóbulos blancos CD4 y su número se reduce especialmente si tiene infección por VIH, lo que puede dar lugar a un mayor riesgo de presentar muchos tipos de infecciones.

Viracept no cura la infección por VIH. Puede continuar cogiendo infecciones u otras enfermedades debido al VIH. El tratamiento con Viracept no impide que transmita el VIH a otras personas a través del contacto con sangre o del contacto sexual. Por lo tanto, debe continuar tomando las medidas adecuadas para evitar transmitir el virus a otras personas mientras esté tomando Viracept.

2. ANTES DE TOMAR VIRACEPT

No tome Viracept si:

- Es alérgico (hipersensible) a nelfinavir o a cualquiera de los demás componentes (indicados en la sección 6 “Información adicional”).
- Está tomando alguno de los medicamentos indicados en la primera parte de la sección 2 “Uso de otros medicamentos”, “No tome Viracept”.

No tome Viracept si le aplica alguno de los casos indicados arriba.

Tenga especial cuidado con Viracept

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept si:

- Tiene problemas de riñón.
- Tiene alto contenido de azúcar en sangre (diabetes).

- Tiene un problema raro en la sangre que se presenta en familias llamado “hemofilia”.
- Tiene enfermedad hepática causada por hepatitis B o C. Es posible que su médico quiera realizarle análisis de sangre con regularidad.

Si le aplica alguno de los casos indicados arriba, o si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept.

Pacientes con enfermedad hepática

Los pacientes con hepatitis B o C crónicas y que estén en tratamiento con medicamentos antirretrovirales tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales, y pueden necesitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento del hígado. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática cométeselo a su médico.

Grasa corporal

El tratamiento antirretroviral combinado puede provocar cambios en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (vientre) y otros órganos internos, aumento de pecho y bultos grasos en la parte trasera del cuello (“joroba de búfalo”). Actualmente se desconocen la causa y los efectos en la salud a largo plazo de esta afección. Contacte con su médico si nota cambios en su grasa corporal.

Signos de infecciones previas

En algunos pacientes con infección por VIH avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, informe a su médico inmediatamente.

Enfermedad ósea (osteonecrosis)

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los signos de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o plantas medicinales. Esto se debe a que Viracept puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos.

No tome Viracept e informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos derivados del cornezuelo del centeno como cabergolina, ergotamina o lisurida (para la enfermedad de Parkinson o migraña)
- Preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan (para la depresión o mejora del humor)
- Rifampicina (para la tuberculosis (TB))
- Terfenadina o astemizol (para la alergia)
- Pimozida (utilizada para los problemas de salud mental)
- Amiodarona o quinidina (para el ritmo cardíaco irregular)
- Fenobarbital o carbamazepina (para ataques o epilepsia)
- Triazolam o midazolam tomado por vía oral (para la ansiedad o ayuda para dormir)
- Cisaprida (para ardor de estómago o problemas del sistema digestivo)
- Omeprazol (para úlceras de estómago o intestino)

- Alfuzosina (para la hiperplasia benigna de próstata (HBP))
- Sildenafililo (para la hipertensión arterial pulmonar (HAP))
- Simvastatina o lovastatina (para disminuir el colesterol en sangre)

Si alguno de estos casos le aplican, no tome Viracept e informe a su médico o farmacéutico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Cualquier otro medicamento para la infección por VIH como ritonavir, indinavir, saquinavir y delavirdina, amprenavir, efavirenz o nevirapina.
- Anticonceptivos orales (la píldora). Viracept puede impedir el efecto de la píldora, por lo que debe utilizar otros métodos anticonceptivos (como preservativos) mientras esté tomando Viracept
- Bloqueadores de los canales de calcio como bepridilo (para problemas cardíacos)
- Medicamentos inmunosupresores como tacrolimus o ciclosporina
- Medicamentos que reducen la acidez de estómago como lansoprazol
- Fluticasona (para la fiebre del heno)
- Fenitoína (para ataques o epilepsia)
- Metadona (para drogodependencia)
- Sildenafililo (para conseguir o mantener la erección)
- Tadalafilo (para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), o para conseguir o mantener la erección)
- Vardenafilo (para hipertensión arterial pulmonar (HAP), o para conseguir o mantener la erección)
- Ketoconazol, itraconazol o fluconazol (para infecciones por hongos)
- Rifabutina, eritromicina o claritromicina (para infecciones bacterianas)
- Midazolam administrado en inyección o diazepam (para la ansiedad o ayuda para dormir)
- Fluoxetina, paroxetina, imipramina, amitriptilina o trazodona (para la depresión)
- Atorvastatina u otras estatinas (para disminuir el colesterol en sangre)
- Salmeterol (para el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC))
- Warfarina (para reducir el riesgo de coágulos de sangre en su organismo)
- Colchicina (para ataques de gota o fiebre mediterránea)
- Bosentan (para la hipertensión arterial pulmonar (HAP))

Si le aplica alguno de los casos indicados arriba, o si no está seguro, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept.

Toma de Viracept con los alimentos y bebidas

Tome Viracept con una comida. Esto ayudará a su organismo a obtener el beneficio completo del medicamento

Embarazo, anticoncepción y lactancia

- Hable con su médico antes de tomar Viracept si está embarazada o pretende quedarse embarazada.
- No dé el pecho mientras tome Viracept porque el VIH puede transmitirse al niño.
- Viracept puede impedir el efecto de anticonceptivos orales (la píldora), por lo que debe utilizar otros métodos anticonceptivos (como preservativos) mientras esté tomando Viracept.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Viracept afecte a la capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Viracept

- Este medicamento contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Los pacientes con diabetes mellitus deben tener en cuenta que cada dosis contiene hasta 5,9 miligramos de sacarosa.
- Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.
- Este medicamento contiene menos de 39 mg (1 mmol) de potasio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

Si le aplica alguno de los casos indicados arriba, o si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept.

3. CÓMO TOMAR VIRACEPT

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viracept que le ha dicho su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Las posologías normales se describen a continuación. Siga detenidamente estas instrucciones para obtener el mayor beneficio de Viracept.

Viracept polvo está indicado para personas que no pueden tomar comprimidos. Viracept comprimidos está generalmente recomendado para adultos y niños mayores. Los niños más pequeños que puedan tomar comprimidos, deben tomar Viracept comprimidos en lugar de polvo oral. Si quiere tomar comprimidos, lea el prospecto de Viracept 250 mg comprimidos.

Cómo preparar Viracept

El envase del medicamento contiene dos cucharas medidoras:

- Cuchara blanca de 1 gramo (1g).
- Cuchara azul de 5 gramos (5g).

Medir una cucharada rasa de polvo. Puede utilizar el mango de la segunda cuchara para enrasar retirando el polvo sobrante (ver en la siguiente fotografía).



- Puede mezclar el polvo con una pequeña cantidad de agua, leche, leche artificial en polvo para lactantes, fórmula de soja, leche de soja, suplementos líquidos dietéticos o pudín.
 - Si mezcla el polvo pero no lo toma inmediatamente, puede guardarlo hasta 6 horas en la nevera.
 - No mezcle el polvo con zumo de naranja, compota de manzana u otros líquidos o alimentos ácidos. Esto puede producir un sabor amargo del medicamento.
- No añada líquidos al polvo en su envase original.

Tomar este medicamento

- **Tome Viracept con una comida. Esto ayudará a su organismo a obtener el beneficio completo del medicamento.**
- Tome toda la mezcla que prepare cada vez. Esto asegurará que recibe la dosis correcta del medicamento.
- Tome todas las dosis en el momento adecuado cada día. Esto ayudará a que el medicamento funcione tan bien como puede hacerlo.
- No deje de tomar este medicamento sin hablar antes con su médico.

Cuánto tomar

Adultos y niños mayores de 13 años

Viracept polvo puede tomarse o dos o tres veces al día con una comida. En la tabla 1 se indican las dosis habituales.

Tabla 1

Dosis que deben tomar adultos y niños mayores de 13 años			
Cada cuánto debe tomarlo	Número de cucharadas		Cuánto toma cada vez (en gramos)
	Cuchara azul (5 g)	Cuchara blanca (1 g)	
Dos veces al día	5	-	25 g
Tres veces al día	3	-	15 g

Niños de 3 a 13 años de edad

Para niños de 3 a 13 años de edad, la dosis recomendada de Viracept polvo se basa en su peso corporal. Le administrará el medicamento a su hijo o dos o tres veces al día con una comida.

A continuación se indican las diferentes formas en tablas separadas.

- **Tabla 2:** si le administra el medicamento **dos veces al día**, administrará 50-55 mg de nelfinavir cada vez por cada kg de peso corporal.
- **Tabla 3:** si le administra el medicamento **tres veces al día**, administrará 25-35 mg de nelfinavir cada vez por cada kg de peso corporal.

Tabla 2

Dosis que debe darse a niños de 3 a 13 años dos veces al día			
Peso corporal de su hijo	Número de cucharadas		Cuánto administrar cada vez (en gramos)
	Cuchara azul (5 g)	Cuchara blanca (1 g)	
7,5 a 8,5 kg	1	más 3	8 g
8,5 a 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 a 14 kg	2	más 2	12 g
12 a 14 kg	2	más 4	14 g
14 a 16 kg	3	más 1	16 g
16 a 18 kg	3	más 3	18 g
18 a 22 kg	4	más 1	21 g
más de 22 kg	5	-	25 g

Tabla 3

Dosis que debe darse a niños de 3 a 13 años tres veces al día			
Peso corporal de su hijo	Número de cucharadas		Cuánto administrar cada vez (en gramos)
	Cuchara azul (5 g)	Cuchara blanca (1 g)	
7,5 a 8,5 kg	1		5 g
8,5 a 10,5 kg	1	más 1	6 g
10,5 a 12 kg	1	más 2	7 g
12 a 14 kg	1	más 3	8 g
14 a 16 kg	2		10 g
16 a 18 kg	2	más 1	11 g
18 a 22 kg	2	más 3	13 g
más de 22 kg	3		15 g

Si toma más Viracept del que debiera

Si toma más Viracept del que debiera, hable con su médico o farmacéutico o acuda al hospital enseguida. Lleve el envase del medicamento. Entre otras cosas, dosis muy elevadas de Viracept pueden producir problemas en el ritmo cardíaco.

Si olvidó tomar Viracept

Si olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde.

- Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente toma, saltese la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Viracept

No deje de tomar este medicamento sin hablar antes con su médico. Tome todas las dosis en el momento adecuado cada día. Esto ayudará a que el medicamento funcione tan bien como puede hacerlo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viracept puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento, pueden aparecer los siguientes efectos adversos:

Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Reacciones alérgicas.** Los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, fiebre, picores, hinchazón de la cara y erupciones en la piel que en ocasiones pueden formar ampollas.
- **Aumento de sangrado si tiene hemofilia.** Si tiene hemofilia de tipo A o B, en raras ocasiones puede aumentar el riesgo de sangrado.
- **Enfermedad de los huesos (osteonecrosis).** Los signos pueden incluir rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso).
- **Infección.** En algunos pacientes con infección por VIH avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación derivados de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que podían estar presentes sin ningún síntoma aparente.

Si nota cualquiera de las situaciones arriba indicadas, contacte con su médico inmediatamente.

Otros posibles efectos adversos, de los que debe hablar con su médico

Si tiene algunos de los efectos adversos de esta lista o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Diarrea.

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas):

- Erupción.
- Gases.
- Sensación de mareo.
- Bajo número de un tipo de glóbulos blancos que luchan contra las infecciones (neutrófilos).
- Resultados anómalos en las pruebas sanguíneas que miden cómo funciona el hígado o los músculos.

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas):

- Vómitos.
- Pancreatitis. Los síntomas incluyen dolores intensos en el estómago que se extienden a la espalda.
- El tratamiento antirretroviral combinado puede producir cambios en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo de estas alteraciones.

Raras (afectan a menos de 1 de cada 1000 personas):

- Piel u ojos amarillos. Esto puede ser signo de un problema hepático como hepatitis o ictericia.
- Una forma extensa de erupción (eritema multiforme).
- Hinchazón del vientre (abdomen).
- Alto contenido de azúcar en sangre (diabetes) o empeoramiento de la diabetes.
- En raras ocasiones se han comunicado casos de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad musculares, particularmente con el tratamiento antirretroviral combinado con inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones estos trastornos musculares fueron graves causando degeneración muscular (rabdomiólisis).

Otros efectos adversos que también han sido notificados:

- El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, hiperlipidemia (aumento de las grasas en sangre) y resistencia a la insulina.
- Bajo número de glóbulos rojos en sangre (anemia).
- Enfermedad pulmonar (neumonía).
- Se han comunicado casos de diabetes mellitus o aumento de los niveles de azúcar en sangre en pacientes que recibían este tratamiento u otro inhibidor de la proteasa.

Efectos adversos en niños

Aproximadamente 400 niños (de edades comprendidas entre 0 y 13 años) recibieron Viracept en ensayos clínicos. Los efectos adversos observados en niños son similares a los observados en adultos. La diarrea es el efecto adverso comunicado con mayor frecuencia en niños. Sólo en raras ocasiones los efectos adversos condujeron al abandono del tratamiento con Viracept.

5. CONSERVACIÓN DE VIRACEPT

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

- No conservar a temperatura superior a 30°C.
- Conservar en el envase original.
- La solución mezclada puede almacenarse hasta 6 horas en nevera.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viracept

- El principio activo de Viracept es nelfinavir. Cada gramo de polvo oral contiene una cantidad de mesilato de nelfinavir que equivale a 50 mg de nelfinavir.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, maltodextrina, fosfato potásico dibásico, crospovidona, hipromelosa, aspartamo (E951), palmitato de sacarosa y aromas naturales y artificiales.

Aspecto de Viracept y contenido del envase

Viracept 50 mg/g polvo oral es un polvo de blanco a blanco subido de tono. Se comercializa en frascos de plástico con tapa de seguridad de plástico. Cada frasco contiene 144 gramos de polvo y está provisto de una cuchara de 1 gramo (blanca) y de una cuchara de 5 gramos (azul).

Titular de la Autorización de Comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел. +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 77 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Este prospecto ha sido aprobado en {fecha}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

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

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

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película Nelfinavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Viracept y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Viracept
3. Cómo tomar Viracept
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viracept
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIRACEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Viracept

Viracept contiene un medicamento llamado nelfinavir, el cual es un “inhibidor de la proteasa” que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “antirretrovirales”.

Para qué se utiliza Viracept

Viracept se utiliza con otros medicamentos “antirretrovirales” para:

- Actuar contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Ayuda a reducir el número de partículas de VIH en la sangre.
- Aumentar el número de algunas células en sangre que ayudan a luchar contra la infección. Estas células se llaman glóbulos blancos CD4 y su número se reduce especialmente si tiene infección por VIH, lo que puede dar lugar a un mayor riesgo de presentar muchos tipos de infecciones.

Viracept no cura la infección por VIH. Puede continuar cogiendo infecciones u otras enfermedades debido al VIH. El tratamiento con Viracept no impide que transmita el VIH a otras personas a través del contacto con sangre o del contacto sexual. Por lo tanto, debe continuar tomando las medidas adecuadas para evitar transmitir el virus a otras personas mientras esté tomando Viracept.

2. ANTES DE TOMAR VIRACEPT

No tome Viracept si:

- Es alérgico (hipersensible) a nelfinavir o a cualquiera de los demás componentes (indicados en la sección 6 “Información adicional”).
- Está tomando alguno de los medicamentos indicados en la primera parte de la sección 2 “Uso de otros medicamentos”, “No tome Viracept”.

No tome Viracept si le aplica alguno de los casos indicados arriba.

Tenga especial cuidado con Viracept

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept si:

- Tiene problemas de riñón.
- Tiene alto contenido de azúcar en sangre (diabetes).
- Tiene un problema raro en la sangre que se presenta en familias llamado “hemofilia”.
- Tiene enfermedad hepática causada por hepatitis B o C. Es posible que su médico quiera realizarle análisis de sangre con regularidad.

Si le aplica alguno de los casos indicados arriba, o si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept.

Pacientes con enfermedad hepática

Los pacientes con hepatitis B o C crónicas y que estén en tratamiento con medicamentos antirretrovirales tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales, y pueden necesitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento del hígado. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática coménteselo a su médico.

Grasa corporal

El tratamiento antirretroviral combinado puede provocar cambios en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (vientre) y otros órganos internos, aumento de pecho y bultos grasos en la parte trasera del cuello (“joroba de búfalo”). Actualmente se desconocen la causa y los efectos en la salud a largo plazo de esta afección. Contacte con su médico si nota cambios en su grasa corporal.

Signos de infecciones previas

En algunos pacientes con infección por VIH avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, informe a su médico inmediatamente.

Enfermedad ósea (osteonecrosis)

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los signos de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o plantas medicinales. Esto se debe a que Viracept puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos.

No tome Viracept e informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos derivados del cornezuelo del centeno como cabergolina, ergotamina o lisurida (para la enfermedad de Parkinson o migraña)
- Preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan (para la depresión o mejora del humor)
- Rifampicina (para la tuberculosis (TB))
- Terfenadina o astemizol (para la alergia)
- Pimozida (utilizada para los problemas de salud mental)
- Amiodarona o quinidina (para el ritmo cardíaco irregular)

- Fenobarbital o carbamazepina (para ataques o epilepsia)
- Triazolam o midazolam tomado por vía oral (para la ansiedad o ayuda para dormir)
- Cisaprida (para ardor de estómago o problemas del sistema digestivo)
- Omeprazol (para úlceras de estómago o intestino)
- Alfuzosina (para la hiperplasia benigna de próstata (HBP))
- Sildenafil (para la hipertensión arterial pulmonar (HAP))
- Simvastatina o lovastatina (para disminuir el colesterol en sangre)

Si alguno de estos casos le aplican, no tome Viracept e informe a su médico o farmacéutico. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Cualquier otro medicamento para la infección por VIH como ritonavir, indinavir, saquinavir y delavirdina, amprenavir, efavirenz o nevirapina.
- Anticonceptivos orales (la píldora). Viracept puede impedir el efecto de la píldora, por lo que debe utilizar otros métodos anticonceptivos (como preservativos) mientras esté tomando Viracept
- Bloqueadores de los canales de calcio como bepridilo (para problemas cardíacos)
- Medicamentos inmunosupresores como tacrolimus o ciclosporina
- Medicamentos que reducen la acidez de estómago como lansoprazol
- Fluticasona (para la fiebre del heno)
- Fenitoína (para ataques o epilepsia)
- Metadona (para drogodependencia)
- Sildenafil (para conseguir o mantener la erección)
- Tadalafil (para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) o para conseguir o mantener la erección)
- Vardenafilo (para hipertensión arterial pulmonar (HAP), o para conseguir o mantener la erección)
- Ketoconazol, itraconazol o fluconazol (para infecciones por hongos)
- Rifabutina, eritromicina o claritromicina (para infecciones bacterianas)
- Midazolam administrado en inyección o diazepam (para la ansiedad o ayuda para dormir)
- Fluoxetina, paroxetina, imipramina, amitriptilina o trazodona (para la depresión)
- Atorvastatina u otras estatinas (para disminuir el colesterol en sangre)
- Salmeterol (para el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC))
- Warfarina (para reducir el riesgo de coágulos de sangre en su organismo)
- Colchicina (para ataques de gota o fiebre mediterránea)
- Bosentan (para la hipertensión arterial pulmonar (HAP))

Si le aplica alguno de los casos indicados arriba, o si no está seguro, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Viracept.

Toma de Viracept con los alimentos y bebidas

Tomar Viracept con una comida. Esto ayudará a su organismo a obtener el beneficio completo del medicamento.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

- Hable con su médico antes de tomar Viracept si está embarazada o pretende quedarse embarazada.
- No dé el pecho mientras tome Viracept porque el VIH puede transmitirse al niño.
- Viracept puede impedir el efecto de anticonceptivos orales (la píldora), por lo que debe utilizar otros métodos anticonceptivos (como preservativos) mientras esté tomando Viracept.
- Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Viracept afecte a la capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

3. CÓMO TOMAR VIRACEPT

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viracept que le ha dicho su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Las posologías normales se describen a continuación. Siga detenidamente estas instrucciones para obtener el mayor beneficio de Viracept.

Los comprimidos de Viracept deben administrarse por la boca. Deben tragarse enteros y tomarse junto con una comida. Para los adultos o niños que no puedan tomar comprimidos, Viracept comprimidos puede ponerse en agua y tomarse de la siguiente manera:

- Ponga los comprimidos en una taza con agua hasta la mitad y remueva con una cuchara.
- Una vez que los comprimidos se han disuelto, mezcle el líquido turbio azulado y tómese lo inmediatamente.
- Aclare el vaso con media taza de agua y tráguese el aclarado para asegurar que se toma toda la dosis.

No se recomienda tomar VIRACEPT en combinación con comidas ácidas o zumo (como zumo de naranja, zumo de manzana o compota de manzana) porque juntos pueden tener un sabor amargo.

Como alternativa, Viracept 50mg/g polvo oral puede tomarse en su lugar. Si quiere tomar el polvo, lea el prospecto de Viracept 50 mg/g polvo oral.

Tomar este medicamento

- **Tome Viracept con una comida. Esto ayudará a su organismo a obtener el beneficio completo del medicamento.**
- Tome todas las dosis en el momento adecuado cada día. Esto ayudará a que el medicamento funcione tan bien como puede hacerlo.
- No deje de tomar este medicamento sin hablar antes con su médico.

Cuánto tomar

Adultos y niños mayores de 13 años

Los comprimidos de Viracept pueden tomarse o dos o tres veces al día con una comida. En la tabla 1 se indican las dosis habituales.

Tabla 1

Dosis que deben tomar adultos y niños mayores de 13 años		
Cada cuánto debe tomarlo	Número de comprimidos	Cuánto toma cada vez (en miligramos)
Dos veces al día	5	1250 mg
Tres veces al día	3	750 mg

Niños de 3 a 13 años de edad

Para niños de 3 a 13 años de edad, la dosis recomendada de Viracept comprimidos se basa en su peso corporal. Vigile detenidamente el peso de su hijo para asegurarse que está tomando la dosis diaria total adecuada.

- Cuando su hijo pese 18 kg o más, puede darle los comprimidos o dos o tres veces al día.
- Cuando su hijo pese 18 kg o menos, debe darle los comprimidos tres veces al día.

A continuación se indican las diferentes formas en tablas separadas.

- **Tabla 2:** si le administra el medicamento **dos veces al día** (para niños que pesen 18 kg o más), administrará 50-55 mg de nelfinavir cada vez por cada kg de peso corporal.
- **Tabla 3:** si le administra el medicamento **tres veces al día**, administrará 25-35 mg de nelfinavir cada vez por cada kg de peso corporal, **excepto para niños que pesen de 10,5 a 12 kg, de 12 a 14 kg y de 18 a 22 kg**. Estos niños recibirán un número diferente de comprimidos en cada comida. La tabla también muestra el número total recomendado de comprimidos de Viracept que los niños tomarán cada día según su peso.

Tabla 2

Dosis que debe darse dos veces al día a niños de 3 a 13 años que pesan más de 18 kg*	
Peso corporal de su hijo	Número de comprimidos
de 18 a 22 kg	4
por encima de 22 kg	5

Tabla 3

Dosis que debe darse tres veces al día a niños de 3 a 13 años que pesan más de 7,5 kg				
Peso corporal de su hijo	Número recomendado de comprimidos en cada comida			Número total de comprimidos por día
	Número de comprimidos en el desayuno	Número de comprimidos en la comida	Número de comprimidos en la cena	
7,5 a 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 a 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 a 12 kg*	2	1	1	4
12 a 14 kg*	2	2	2	5
14 a 16 kg	2	2	2	6
16 a 18 kg	2	2	2	6
18 a 22 kg*	3	2	2	7
más de 22 kg	3	3	3	9

* Los niños con estos pesos recibirán un número variable de comprimidos durante el día. Su médico debe hacer seguimiento del número de partículas de VIH y del número de glóbulos blancos CD4 en la sangre de su hijo para asegurar que el medicamento funciona lo mejor posible.

Es muy importante que se tome el número de comprimidos correcto en cada dosis. Debe asegurar que su hijo se toma el número recomendado de comprimidos en cada dosis con las comidas, para cada grupo de peso.

Si toma más Viracept del que debiera

Si toma más Viracept del que debiera, hable con su médico o farmacéutico o acuda al hospital enseguida. Lleve el envase del medicamento. Entre otras cosas, dosis muy elevadas de Viracept pueden producir problemas en el ritmo cardíaco.

Si olvidó tomar Viracept

Si olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde.

- Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente toma, sáltese la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Viracept

No deje de tomar este medicamento sin hablar antes con su médico. Tome todas las dosis en el momento adecuado cada día. Esto ayudará a que el medicamento funcione tan bien como puede hacerlo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viracept puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento, pueden aparecer los siguientes efectos adversos:

Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Reacciones alérgicas.** Los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, fiebre, picores, hinchazón de la cara y erupciones en la piel que en ocasiones pueden formar ampollas.
- **Aumento de sangrado si tiene hemofilia.** Si tiene hemofilia de tipo A o B, en raras ocasiones puede aumentar el riesgo de sangrado.
- **Enfermedad de los huesos (osteonecrosis).** Los signos pueden incluir rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso).
- **Infección.** En algunos pacientes con infección por VIH avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación derivados de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que podían estar presentes sin ningún síntoma aparente.

Si nota cualquiera de las situaciones arriba indicadas, contacte con su médico inmediatamente.

Otros posibles efectos adversos, de los que debe hablar con su médico

Si tiene algunos de los efectos adversos de esta lista o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Diarrea.

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas):

- Erupción.
- Gases.
- Sensación de mareo.
- Bajo número de un tipo de glóbulos blancos que luchan contra las infecciones (neutrófilos).
- Resultados anómalos en las pruebas sanguíneas que miden cómo funciona el hígado o los músculos.

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas):

- Vómitos.
- Pancreatitis. Los síntomas incluyen dolores intensos en el estómago que se extienden a la espalda.
- El tratamiento antirretroviral combinado puede producir cambios en la silueta corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo de estas alteraciones.

Raras (afectan a menos de 1 de cada 1000 personas):

- Piel u ojos amarillos. Esto puede ser signo de un problema hepático como hepatitis o ictericia.
- Una forma extensa de erupción (eritema multiforme).
- Hinchazón del vientre (abdomen).
- Alto contenido de azúcar en sangre (diabetes) o empeoramiento de la diabetes.
- En raras ocasiones se han comunicado casos de dolor, aumento de la sensibilidad o debilidad musculares, particularmente con el tratamiento antirretroviral combinado con inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones estos trastornos musculares fueron graves causando degeneración muscular (rabdomiólisis).

Otros efectos adversos que también han sido notificados:

- El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, hiperlipidemia (aumento de las grasas en sangre) y resistencia a la insulina.
- Bajo número de glóbulos rojos en sangre (anemia).
- Enfermedad pulmonar (neumonía).
- Se han comunicado casos de diabetes mellitus o aumento de los niveles de azúcar en sangre en pacientes que recibían este tratamiento u otro inhibidor de la proteasa.

Efectos adversos en niños

Aproximadamente 400 niños (de edades comprendidas entre 0 y 13 años) recibieron Viracept en ensayos clínicos. Los efectos adversos observados en niños son similares a los observados en adultos. La diarrea es el efecto adverso comunicado con mayor frecuencia en niños. Sólo en raras ocasiones los efectos adversos condujeron al abandono del tratamiento con Viracept.

5. CONSERVACIÓN DE VIRACEPT

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
- No conservar a temperatura superior a 30°C.
- Conservar en el envase original.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Viracept

- El principio activo de Viracept es nelfinavir. Cada comprimido contiene 250 mg de nelfinavir.
- Los demás componentes son silicato de calcio, crospovidona, estearato de magnesio, indigocarmín (E132) en polvo, hipromelosa y triacetato de glicerol.

Aspecto de Viracept y contenido del envase

Viracept comprimidos recubiertos con película se comercializa en frascos de plástico con tapa de seguridad de plástico. Cada frasco contiene 270 ó 300 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la Autorización de Comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

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

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 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este prospecto ha sido aprobado en {fecha}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Medicamento con autorización anulada