

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VIRACEPT 50 mg/g suukaudne pulber.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pudel sisaldab 144 g suukaudset pulbrit. Suukaudse pulbri iga gramm sisaldab nelfinaviirmesülaati koguses, mis vastab 50 mg nelfinaviirile.

### Abiained:

- Sisaldab sahharoospalmitaati: 10,0 mg suukaudse pulbri ühe grammi kohta. 10,0 mg sahharoospalmitaati, mis on ester, vastab teoreetiliselt maksimaalselt 5,9 mg sahharoosile pärast täielikku hüdrolyüüsi.
- Sisaldab aspartaami (E951): 20,0 mg aspartaami suukaudse pulbri ühe grammi kohta.
- Sisaldab kaaliumit: 50,0 mg kaaliumdivesinikfosfaati, mis vastab 22,5 mg kaaliumile suukaudse pulbri ühe grammi kohta.

Vt lõik 4.4

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne pulber.

Valge või tuhmvalge amorfne pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

VIRACEPT on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV-1) nakatunud täiskasvanute, noorukite ning 3-aastaste ja vanemate laste raviks kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Varem proteaasi inhibiitoritega (PI) ravitud patsientide puhul tuleb nelfinaviiri kasutamine otsustada individuaalsete viirusresistentsustestide tulemuste ja senise ravi põhjal.

Vt lõik 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi VIRACEPT'iga peab alustama HIV-infektsiooni ravi kogemustega arst.

VIRACEPT'i manustatakse suu kaudu ja seda tuleks alati manustada koos toiduga (vt lõik 5.2).

Üle 13-aastased patsiendid: VIRACEPT 250 mg tabletid on näidustatud täiskasvanutele ja vanematele lastele (vt VIRACEPT 250 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet). VIRACEPT 50 mg/g suukaudse pulbri soovitatav annus on **1250 mg kaks korda päevas või 750 mg kolm korda päevas** patsientidele, kes pole võimelised tablette neelama. Kõik üle 13-aastased patsiendid peavad 5-grammise mõõtlusikaga võtma **kas** viis triiki sinist mõõtlusikatäit kaks korda päevas **või** kolm triiki sinist mõõtlusikatäit kolm korda päevas. Ravi efektiivsust ravimi kaks korda ja kolm korda päevas võtmisel on peamiselt võrreldud patsientidel, kes ei ole varem proteaasi inhibiitoritega ravi saanud (vt lõik 5.1).

**3...13-aastased patsiendid:** nendele patsientidele on soovitatavaks algannuseks **50...55 mg/kg kaks korda päevas** või ravimi võtmisel **kolm korda päevas 25...35 mg/kg kehakaalu kohta**. Kui laps on võimeline tablette võtma, võib ta suukaudse pulbri asemel võtta VIRACEPT tablette (vt VIRACEPT tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet).

Järgnevas tabelis on äratoodud VIRACEPT suukaudse pulbri soovitatavad annused **lastele vanuses 3 kuni 13 eluaastat ravimi kaks korda päevas võtmisel, kui kasutatakse kombineerituna valget 1 g ja sinist 5 g mõõtlusikat**. Arst peaks patsienti juhendama, et mõõtlusika triiki täitmiseks tuleb teise lusika varre abil sellelt liigne pulber eemaldada.

<b>3...13-aastastele lastele kaks korda päevas manustatav annus</b>				
<b><u>Patsiendi</u> <u>kehakaal (kg)</u></b>	<b><u>Sinine</u></b>		<b><u>Valge</u></b>	<b><u>Pulbri kogus</u> <u>grammides</u> <u>annuse kohta</u></b>
	<b><u>mõõtlusikas</u></b>		<b><u>mõõtlusikas</u></b>	
	5 grammi		1 gramm	
7,5...8,5 kg	1	pluss	3	8 g
8,5...10,5 kg	2		-	10 g
10,5...12 kg	2	pluss	2	12 g
12...14 kg	2	pluss	4	14 g
14...16 kg	3	pluss	1	16 g
16...18 kg	3	pluss	3	18 g
18...22 kg	4	pluss	1	21 g
üle 22 kg	5		-	25 g

Järgnevas tabelis on äratoodud VIRACEPT suukaudse pulbri soovitatavad annused **lastele vanuses 3 kuni 13 eluaastat ravimi kolm korda päevas võtmisel, kui kasutatakse kombineerituna valget 1 g ja sinist 5 g mõõtlusikat**. Arst peaks patsienti juhendama, et mõõtlusika triiki täitmiseks tuleb teise lusika varre abil sellelt liigne pulber eemaldada.

<b>3...13-aastastele lastele kolm korda päevas manustatav annus</b>				
<b><u>Patsiendi</u> <u>kehakaal (kg)</u></b>	<b><u>Sinine</u></b>		<b><u>Valge</u></b>	<b><u>Pulbri kogus</u> <u>grammides</u> <u>annuse kohta</u></b>
	<b><u>mõõtlusikas</u></b>		<b><u>mõõtlusikas</u></b>	
	5 grammi		1 gramm	
7,5...8,5 kg	1			5 g
8,5...10,5 kg	1	pluss	1	6 g
10,5...12 kg	1	pluss	2	7 g
12...14 kg	1	pluss	3	8 g
14...16 kg	2			10 g
16...18 kg	2	pluss	1	11 g
18...22 kg	2	pluss	3	13 g
üle 22 kg	3			15 g

Suukaudset pulbrit võib segada väikese koguse vee, piima, piimaasendaja, sojavalgust valmistatud piimaasendaja, sojapiima, dieetjookide või pudinguga. Täisannuse saamiseks tuleb pärast segamist ära kasutada kogu segu. Kui seda ei kasutata kohe, tuleb segu hoida külmkapis, kuid säilitusaeg ei tohi ületada 6 tundi. Koos VIRACEPT'iga ei soovitata kasutada happelisi toiduaineid või mahlu (näiteks apelsinimahl, õunamahl või õunapüre), sest saadud segul võib olla mõru maitse. VIRACEPT'i suukaudset pulbrit ei tohi lahustada veega originaalpakendis.

Neeru- ja maksapuudulikkus: neerupuudulikkusega HIV-positiivsete patsientide kohta spetsiifilised andmed puuduvad ja seetõttu ei saa esitada erijuhiseid annustamiseks (vt lõik 4.4). Nelfinaviiri metabolism ja eritumine toimuvad peamiselt maksa kaudu. Maksapuudulikkusega patsientide kohta spetsiifilised andmed puuduvad ja seetõttu ei saa esitada erijuhiseid annustamiseks (vt lõik 5.2). VIRACEPT'i manustamisel neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsientidele peab olema ettevaatlik.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Manustamine koos ravimitega, millel on kitsas terapeutiline laius ja mis on CYP3A4 substraadid (nt terfenadiin, astemisool, tsisapriid, amiodaroon, kinidiin, pimosiid, triasolaam, suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5), ergotamiini derivaadid, lovastatiin ja simvastatiin, alfusosiin ja sildenafiliil, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (sildenafiliil ja teiste PDE-5 inhibiitorite kasutamine erektsioonihäiretega patsientidel, vt lõik 4.5).

Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenobarbitaali ja karbamasepiini) toime võib vähendada nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni.

Samaaegne manustamine rifampitsiiniga on vastunäidustatud seoses nelfinaviiri vähenemisega plasmas.

Kui patsient võtab VIRACEPT'i, ei tohi arstid kombinatsioonis Viracept'iga kasutada tugevaid CYP3A4 indutseerijaid ning peavad kaaluma alternatiivsete ravimite kasutamist (vt lõik 4.5).

Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada, kuna see võib viia nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni languseni ja ravitoime vähenemiseni (vt lõik 4.5).

VIRACEPT'i ei tohi manustada samaaegselt omeprasooliga seoses nelfinaviiri ja selle aktiivse metaboliidi M8 (Tert-butüülhüdrosünelfinaviir) vähenemisega plasmas. See võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni ja võimaliku resistentsuse tekkimiseni VIRACEPT'i suhtes (vt lõik 4.5).

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb teavitada, et VIRACEPT ei ravi HIV-nakkusest terveks, et ravi ajal võivad endiselt tekkida HIV-ga seotud infektsioonid või muud haigused ja et puuduvad andmed, mille põhjal vähendaks ravi VIRACEPT'iga HIV ülekandumise ohtu seksuaalkontakti ajal või verega kokkupuutel.

Immuunsüsteemi reaktiivsiooni sündroom: Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõelist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed müko- ja bakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikuliste nähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Maksahaigus: Olemasoleva maksahaigusega patsientidel ei ole nelfinaviiri ohutus ja tõhusus kinnitatud. Kroonilise B- või C-hepatiidiiga patsientidel võib retroviirusevastase ravi korral suurenda risk tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsient saab samaaegselt B- ja C-hepatiidi viiruse vastast ravi, tutvuge palun ka nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega. Olemasoleva maksafunktsiooni häirega (mh kroonilise hepatiidi ägenemine) patsientidel esineb retroviirusevastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel ilmneb viiteid maksahaiguse süvenemisele, tuleks kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole nelfinaviiri kasutamist

uuritud. Nende uuringute puudumise tõttu peab olema ettevaatlik, kuna tekkida võib neflinaviiri kontsentratsiooni ja/või maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Maksakahjustusega patsiendid ei tohi samaaegselt VIRACEPT'iga manustada kolhitsiini.

***Osteonekroos:*** Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

***Neerukahjustus:*** Kuna neflinaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline, et see on olulisel määral eemaldatav hemo- või peritoneaaldialüüsi teel. Seetõttu ei ole nendel patsientidel vajalik eriliste ettevaatusabinõude rakendamine ega annuse kohandamine. Neerukahjustusega patsiendid ei tohi samaaegselt VIRACEPT'iga manustada kolhitsiini.

***Suhkurtõbi ja hüperglükeemia:*** proteaasi inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud suhkurtõve tekkest, hüperglükeemiast või olemasoleva suhkurtõve ägenemisest. Mõnel juhul oli hüperglükeemia raskekujuline ning mõnel juhul kaasnes ketoatsidoos. Mitmel patsiendil olid kaasuvad haigusseisundid, mõned vajasisid raviks teadaolevalt suhkurtõve ja hüperglükeemia teket soodustavaid ravimeid.

***Hemofiiliaga patsiendid:*** A ja B tüüpi hemofiiliaga patsientidel on proteaasi inhibiitorite kasutamisel teatatud verejooksude sagenemisest, sealhulgas spontaansete nahahematomide ja hemartrooside tekkest. Mõnele patsiendile manustati lisaks VIII faktorit. Enamasti pooltel teatatud juhtudel jätkati või alustati uuesti pärast katkestust ravi proteaasi inhibiitoriga. Esineb põhjuslik seos, kuigi toimemehhanism ei ole selge. Seetõttu tuleb hemofiiliaga patsiente informeerida verejooksude esinemissageduse võimalikust suurenemisest.

***Lipodüstroofia:*** kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud HIV-patsientidel seostatud keha rasvkoet ümberjaotumisega (omandatud lipodüstroofia). Põhjuseks ei ole nende tüsistuste hilistagajärjed veel teada. Toimemehhanism on ebaselge. Oletatakse seoseid vistseraalse lipomatoosi ja PI-de ning lipoatroofia ja nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite vahel. Suurenenud riski lipodüstroofia tekkeks on seostatud nii individuaalsete (näiteks kõrgem vanus) kui ka ravimiga seotud mõjuteguritega (näiteks pikemaajaline retroviirusevastast ravi ja sellega kaasuvad ainevahetushäired). Arstliku läbivaatuse käigus peab patsienti uurima ka rasvade ümberjaotumisele viitavate kehaliste muutuste osas. Kaaluda tuleks vajadust seerumi lipiidide ja tühja kõhu veresuhkru määramiseks. Seerumilipiidide häired tuleb korrigeerida kliinilistele näitajatele vastavalt (vt lõik 4.8).

***PDE5 inhibiitorid:*** eriti ettevaatlik peab olema sildenafili, tadalafiili või vardenafiili määramisel erektsioonihäirete raviks VIRACEPT'i saavatele patsientidele. VIRACEPT'i manustamisel koos nimetatud ravimitega on oodata nende kontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel võivad tekkida sellega seotud kõrvaltoimed, nagu hüpotensioon, minestus, nägemise muutused ja pikaajaline erektsioonihäire (vt lõik 4.5). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kasutamine koos VIRACEPT'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

***HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid):*** HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel võib olla koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ning suurenenud riski müopaatia, sh rhabdomüolüüsi tekkerisk. Proteaasi inhibiitorite kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud. Teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel võib samuti olla koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ning neid tuleb kasutada ettevaatlikult.

***Abiained:*** VIRACEPT suukaudne pulber sisaldab magusainena aspartaami (E951). Aspartaam on fenüülalaniini lähteühendiks ja võib seetõttu mitte sobida fenüülketonuuriaga patsientidele. VIRACEPT suukaudne pulber sisaldab kaaliumit. VIRACEPT suukaudne pulber sisaldab ka sahharoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahhaaraasi-isomaltasi puudulikkus.

Lisainformatsioon abiainetete kohta vt lõigud 2 ja 6.1.

Salmeterooli ja VIRACEPT'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib suurened risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT-intervalli pikenemise, südamepekslemise ja siinustahhükardia tekkeks.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nelfinaviir metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 isoen süümide CYP3A4 ja CYP2C19 vahendusel (vt lõik 5.2). Nelfinaviir on ka CYP3A4 inhibiitor. *In vitro* andmete põhjal ei inhibeeri nelfinaviir terapeutilise annuse vahemiku kasutamisel saavutatavate kontsentratsioonide puhul tõenäoliselt teisi tsütokroom P450 isovorme.

Kasutamine kombinatsioonis teiste ravimitega: VIRACEPT'i manustamisel koos ainetega, mis on CYP3A4 indutseerijad, inhibiitorid ja/või substraadid, on alati vajalik ettevaatus. Selliste kombinatsioonide puhul võib osutada vajalikuks annuse kohandamine (vt ka lõigud 4.3 ja 4.8).

CYP3A4 substraadid: Vastunäidustatud on nelfinaviiri manustamine koos järgmiste ainetega, mis on CYP3A4 substraadid ja millel on kitsas terapeutiline laius: terfenadiin, astemisool, tsisapriid, amiodaroon, kinidiin, ergotamiini derivaadid, pimosiid, suukaudne midasolaam, triasolaam, alfusosiin ja sildenafiliil, kui seda kasutatakse pulmonaarse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.3).

Proteaasi inhibiitori ja sildenafiliili samaaegsel manustamisel on oodata sildenafiliili kontsentratsiooni olulist suurenemist, mis võib põhjustada sildenafiliiliga seotud kõrvaltoimete sagenemist (sh hüpotensioon, nägemishäired ja priapism).

Teiste CYP3A4 substraatide puhul võib vajalikuks osutada annuse vähendamise või alternatiivse ravimi kasutamise (tabel 1).

Nelfinaviiri ja flutikasoonpropionaadi koosmanustamisel võib suurened flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon. Kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei metaboliseeru CYP3A4 vahendusel (nt beklometasoon).

Trasodooni ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurened trasodooni plasmakontsentratsioon ning kaaluda tuleb trasodooni väiksema annuse kasutamist.

Nelfinaviiri manustamisel koos simvastatiini või lovastatiiniga võib oluliselt suurened viimaste plasmakontsentratsioon ning koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.3). Kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole CYP3A4 substraadid nagu pravastatiin või fluvastatiin. Teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel võib samuti olla koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ning neid tuleb kasutada ettevaatlikult.

Salmeterooli ja VIRACEPT'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib suurened risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT-intervalli pikenemise, südamepekslemise ja siinustahhükardia tekkeks.

Varfariini ja VIRACEPT'i koosmanustamine võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni. Soovitatav on vahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) hoolikas jälgimine VIRACEPT-ravi ajal, eriti ravi alustamisel.

Metaboolsete ensüümide indutseerijad: Tugevad CYP3A4 indutseerijad (nt rifampitsiin, fenobarbitaal ja karbamasepiin) võivad vähendada nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni ja nende koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Seetõttu peab olema ettevaatlik, manustades samaaegselt teisi ravimeid, mis indutseerivad CYP3A4. Midasolaami suukaudsel manustamisel on oodata ravimi märkimisväärselt kõrgemaid plasmakontsentratsioone, mistõttu seda ei tohi koos nelfinaviiriga manustada. Parenteraalset midasolaami tohib koos nelfinaviiriga manustada intensiivravi osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine. Rohkem kui ühe annuse manustamisel tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist (tabel 1).

*Metaboolsete ensüümide inhibiitorid:* Nelfinaviiri manustamisel koos CYP2C19 inhibiitoritega (nt flukonasool, fluoksetiin, paroksetiin, lansoprasool, imipramiin, amitriptüliin ja diasepaam) võib väheneda nelfinaviiri muutumine aktiivseks põhimetaboliidiks M8 (*tert-butüül*hüdrosünelfinaviir), millega kaasneb nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõik 5.2). Piiratud andmed kliinilistest uuringutest patsientidel, kes said koos nelfinaviiriga ühte või mitut loetletud ravimit, näitasid, et kliiniliselt olulist mõju ohutusele ja efektiivsusele ei ole oodata. Samas ei saa sellist toimet ka välistada.

Nelfinaviiri koostoimed valitud ravimitega, mis kirjeldavad nelfinaviiri toimet samaaegselt manustatud ravimite farmakokineetikale ja teiste ravimite toimet nelfinaviiri farmakokineetikale, on toodud tabelis 1.

**Tabel 1: Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimite samaaegsel kasutamisel**

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</b>		
		Nelfinaviiri ja nukleosiidanalogaaside vahel ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Kaasoleval ajal ei ole andmeid, mis annaksid kinnitust zidovudiini plasmakontsentratsiooni mõõdukast vähenemisest nelfinaviiriga samaaegsel manustamisel ning selle tulemusel zidovudiini ebapiisavast efektiivsusest kesknärvisüsteemis. Kuna didanosini on soovitatav manustada tühja kõhuga, tuleb VIRACEPT'i manustada (koos toiduga) 1 tund pärast või enam kui 2 tundi enne didanosini.
<b>Proteaasi inhibiitorid</b>		
Ritonaviiri 500 mg ühekordne annus (nelfinaviir 750 mg 3x päevas 6 päeva jooksul)	Ritonaviiri AUC ↔ Ritonaviiri Cmax ↔	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta
Ritonaviir 500 mg 2x päevas, 3 annust (nelfinaviiri 750 mg ühekordne annus)	Ritonaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 152%	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta
Ritonaviir 100 mg või 200 mg 2x päevas (nelfinaviir 1250 mg 2x päevas nommikune manustamine)	Ritonaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 20%	Puudusid olulised erinevused ritonaviiri väikeste annuste (100 mg või 200 mg 2x päevas) toime vahel nelfinaviiri ja M8 AUC väärtustele. Nende leidude kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud.
Ritonaviir 100 mg või 200 mg 2x päevas (nelfinaviir 1250 mg 2x päevas õhtune manustamine)	M8 metaboliidi AUC ↑ 74% Ritonaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 39% M8 metaboliidi AUC ↑ 86%	

<b>Ravimipreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)</b>	<b>Toime ravimisisaldusele % muutus</b>	<b>Soovitused seoses koosmanustamisega</b>
Indinaviiri 800 mg ühekordne annus (nelfinaviir 750 mg 3x päevas 7 päeva jooksul) Indinaviir 800 mg iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul (nelfinaviiri 750 mg ühekordne annus)	Indinaviiri AUC ↑ 51% Indinaviiri C <sub>max</sub> ↔ Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Indinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 83%	Indinaviiri + nelfinaviiri kombinatsiooni ohutus ei ole kindlaks tehtud
Sakvinaaviiri 1200 mg ühekordne annus (nelfinaviir 750 mg 3x päevas 4 päeva jooksul) Sakvinaaviir 1200 mg 3x päevas (nelfinaviiri 750 mg ühekordne annus)	Sakvinaaviiri AUC ↑ 392% Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Sakvinaaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 30%	
Amprenaviir 800 mg 3x päevas (nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Amprenaviiri AUC ↔ Amprenaviiri C <sub>min</sub> ↑ 189% Nelfinaviiri AUC ↔	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta
<b>Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Efavirensi AUC ↔ Nelfinaviiri AUC ↓ 20%	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta
Delavirdiin 400 mg 3x päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Delavirdiini AUC ↓ 31% Nelfinaviiri AUC ↑ 107%	Kombinatsiooni ohutus ei ole kindlaks tehtud: kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav
Nevirapiin		Kui nevirapiini manustatakse koos nelfinaviiriga, ei ole vaja annust muuta.
<b>Infektsioonivastased ravimid</b>		
Rifabutiin 300 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Rifabutiini AUC ↑ 207% Nelfinaviiri AUC ↓ 32%	Kui nelfinaviiri annuses 750 mg 3x päevas või 1250 mg 2x päevas manustatakse koos rifabutiiniga, on vajalik rifabutiini annuse vähendamine 150 mg-ni üks kord päevas. Kui nelfinaviiri annuses 750 mg 3x päevas või 1250 mg 2x päevas manustatakse koos rifabutiiniga, on vajalik rifabutiini annuse vähendamine 150 mg-ni üks kord päevas.
Rifabutiin 150 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Rifabutiini AUC ↑ 83% Nelfinaviiri AUC ↓ 23%	
Rifampitsiin 600 mg üks kord päevas 7 päeva jooksul (Nelfinaviir 750 mg iga 8 tunni järel 5...6 päeva jooksul)	Rifampitsiini kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↓ 82%	Rifampitsiini ja nelfinaviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud
Ketokonasool	Ketokonasooli kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 35%	Nelfinaviiri manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitori ketokonasooliga suurenes nelfinaviiri plasma AUC 35%. Seda muutust ei peeta kliiniliselt oluliseks ning ketokonasooli ja nelfinaviiri koosmanustamisel ei ole vaja annuseid muuta.



Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uurings kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Suukaudsed kontratseptiivid</b>		
17 $\alpha$ -etinüülöstradiool 35 $\mu$ g üks kord päevas 15 päeva jooksul (Nelfinaviir 750 mg iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul)	Etinüülöstradiooli AUC $\downarrow$ 47% Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud	Etinüülöstradiooli sisaldavaid kontratseptiive ei tohi manustada koos nelfinaviiriga. Kaaluda tuleb teiste rasestumisvastaste vahendite kasutamist.
Noretindroon 0,4 mg üks kord päevas 15 päeva jooksul (Nelfinaviir 750 mg iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul)	Noretindrooni AUC $\downarrow$ 18% Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud	Noretindrooni sisaldavaid kontratseptiive ei tohi manustada koos nelfinaviiriga. Kaaluda tuleb teiste rasestumisvastaste vahendite kasutamist.
<b>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)</b>		
		Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada müopaatia (sh rabdomüolüüsi), ei soovitata nende ravimite kombineerimist nelfinaviiriga.
Simvastatiin või lovastatiin (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas)	Simvastatiini AUC $\uparrow$ 505% Nelfinaviiri AUC $\leftrightarrow$ kontsentratsiooni ei mõõdetud	Simvastatiini või lovastatiini ja nelfinaviiri kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav (vt vastunäidustus).
Atorvastatiin 10 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas)	Atorvastatiini AUC $\uparrow$ 74% Nelfinaviiri AUC kontsentratsiooni ei mõõdetud	Atorvastatiini metabolism sõltub vähem isoensüümist CYP3A4. Nelfinaviiriga koos manustamisel tuleb kasutada võimalikult väikest atorvastatiini annust.
Pravastatiin, fluvastatiin, rosuvastatiin		Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu isoensüümist CYP3A4 ja koostoimeid nelfinaviiriga ei ole oodata. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga kombinatsioonis nelfinaviiriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini. Rosuvastatiini võib kasutada koos nelfinaviiriga kuid patsiente tuleb jälgida.
<b>Antikonvulsandid</b>		
Fenütoiin 100 mg üks kord päevas 7 päeva jooksul (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas 14 päeva jooksul)	Fenütoiini AUC $\downarrow$ 29% Vaba fenütoiin $\downarrow$ 28%	Nelfinaviiri annust ei ole vaja kohandada. Nelfinaviir võib põhjustada fenütoiini AUC vähenemist, mistõttu tuleb nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel jälgida fenütoiini kontsentratsiooni.
<b>Prootonpumba inhibiitorid</b>		
Omeprasool 20 mg 2x päevas 4 päeva jooksul, manustatuna 30 minutit enne nelfinaviiri (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas 4 päeva jooksul)	Omeprasooli kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC $\downarrow$ 36% Nelfinaviiri Cmax $\downarrow$ 37% Nelfinaviiri Cmin $\downarrow$ 39% M8 metaboliidi AUC $\downarrow$ 92%	Omeprasooli ei tohi manustada koos nelfinaviiriga. Nelfinaviiri imendumine võib väheneda juhtudel, kus mao pH on sõltumata põhjusest suurenenud. Nelfinaviiri ja omeprasooli samaaegne manustamine võib viia viroloogilise ravivastuse

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
	M8 metaboliidi C <sub>max</sub> ↓ 89% M8 metaboliidi C <sub>min</sub> ↓ 75%	kadumiseni ja seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud. Nelfinaviiri manustamisel koos teiste prootonpumba inhibiitoritega peab olema ettevaatlik.
<b>Rahustid/anksiolüütikumid</b>		
Midasolaam	Nelfinaviiri ja bensodiasepiinide koostoimete kohta ei ole uuringuid läbi viidud.	Midasolaam metaboliseerub ulatuslikul määral CYP3A4 kaudu. Nelfinaviiriga samaaegsel kasutamisel võib selle bensodiasepiini kontsentratsioon tunduvalt suurenedada. Tegijades teiste CYP3A4 inhibiitorite andmetele on midasolaami plasmakontsentratsioon ravimi suukaudsel manustamisel eeldatavasti oluliselt suurem. Seetõttu ei tohi nelfinaviiri manustada samaaegselt suukaudse midasolaamiga. Kui nelfinaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
<b>H1-retseptorite blokaatorid, 5-HT agonistid</b>		
Terfenadiin, astemisool, tsisapriid	Nelfinaviiri toimel suureneb terfenadiini plasmakontsentratsioon. Sarnased koostoimed on tõenäolised ka astemisooli ja tsisapriidi puhul.	Nelfinaviiri ei tohi manustada koos terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga, sest tekkida võivad tõsised ja/või eluohtlikud südame rütmihäired.
<b>Endoteeliini retseptori antagonistid</b>		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada bosentaani plasmakontsentratsioon.	Nelfinaviiriga samaaegsel manustamisel tuleb jälgida, kuidas patsient bosentaani talub.
<b>Analgeetikumid</b>		
Metadoon 80 mg ± 21 mg üks kord päevas > 1 kuu vältel (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas 8 päeva jooksul)	Metadooni AUC ↓47%	Selles uuringus ei tekkinud ühelgi uuritaval võõrutusnähtusid, kuid farmakokineetika muutuste tõttu on oodata, et mõnedel seda kombinatsiooni saanud patsientidel võivad tekkida võõrutusnähud ja nad vajavad metadooni annuse suurendamist. Koos nelfinaviiriga manustamisel võib metadooni AUC väheneda, seetõttu võib nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel olla vaja

Ravimipreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Inhaleeritav/nasaalne steroidhormoon</b>		
Flutikasoon	↑ Flutikasoon	Flutikasoonpropionaadi ja VIRACEPT'i samaaegsel kasutamisel võib suureneda flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon. Kasutada ettevaatusega. Kaaluda flutikasoonpropionaadi asemel alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei metaboliseeru CYP3A4 vahendusel (nt beklometasoon), eriti pikaajalise ravi puhul.
<b>Antidepressandid</b>		
Trasodoon	↑ Trasodoon	Trasodooni ja VIRACEPT'i samaaegsel kasutamisel võib suureneda trasodooni plasmakontsentratsioon. Selle kombinatsiooni kasutamisel peab olema ettevaatlik ning kaaluma trasodooni väiksema annuse manustamist.
<b>PDE-5 inhibiitorid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks</b>		
Tadalafiil	Ei ole uuritud. Tadalafiili ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada tadalafiili plasmakontsentratsioon.	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava tadalafiili ja VIRACEPT'i koosmanustamine ei ole soovitatav.
Sildenafil	Ei ole uuritud. Sildenafilit ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada sildenafili plasmakontsentratsioon.	Sildenafilit ja VIRACEPT'i koosmanustamine on vastunäidustatud (vt vastunäidustused).
<b>PDE-5 inhibiitorid erektsioonihäirete raviks</b>		
Tadalafiil	Ei ole uuritud. Tadalafiili ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada tadalafiili plasmakontsentratsioon.	Jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud tadalafiili ekspositsiooni suurenemisega.
Sildenafil	Ei ole uuritud. Sildenafilit ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada sildenafili plasmakontsentratsioon.	Sildenafilit algannuses mitte üle 25 mg 48 tunni jooksul. Jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud sildenafili ekspositsiooni suurenemisega.
Vardenafiil	Ei ole uuritud. Vardenafiili ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada vardenafiili plasmakontsentratsioon.	Jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud vardenafiili ekspositsiooni suurenemisega.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Podagra ravim</b>		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suureneda kolhitsiini plasmakontsentratsioon.	Kui ravi nelfinaviiriga on vajalik, soovitatakse normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiinravi katkestada. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei tohi kolhitsiini koos nelfinaviiriga manustada (vt lõik 4.4).
<b>Taimsed preparaadid</b>		
Naistepunaürt	Naistepunaürti ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisaldava taimse preparaadi samaaegsel kasutamisel võib väheneda nelfinaviiri plasmakontsentratsioon. See on tingitud ravimeid metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude indutseerimisest naistepuna poolt.	Naistepunaürti sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada koos nelfinaviiriga. Kui patsient juba kasutab naistepuna, tuleb selle võtmise lõpetada, kontrollida viinose hulka ning võimalusel nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni. Naistepuna kasutamise lõpetamisel võib nelfinaviiri plasmakontsentratsioon suureneda ning nelfinaviiri annus võib vajada korrigeerimist. Naistepuna indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast selle manustamise lõpetamist.

↑ näitab suurenemist, ↓ näitab vähenemist, ↔ näitab minimaalset muutust (< 10%).

#### 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud rottidel raviga seotud kõrvaltoimeid annuste manustamisel, millega saavutati kliinilise annusega võrreldav süsteemne kontsentratsioon. Kliinilised andmed rasedate kohta on piiratud. VIRACEPT'i tohib raseduse ajal manustada ainult juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

HIV-infektsiooniga naistel ei ole mitte mingil juhul soovitatav last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet. Uuringud lakteerivate rottidega näitasid, et nelfinaviir eritub rinnapiima. Inimeste rinnapiima eritumisest andmed puuduvad. Emasid tuleb juhendada, et VIRACEPT-ravi ajal on vaja rinnaga toitmise lõpetada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VIRACEPT ei oma või omab väga vähest toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

VIRACEPT 250 mg tablettide ohutust uuriti enam kui 1300 patsiendiga läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Enamik nendes uuringutes osalenud patsientidest said kas 750 mg kolm korda päevas monoteerapiana või kombinatsioonis nukleosiidide analoogidega või 1250 mg kaks korda päevas kombinatsioonis nukleosiidide analoogidega. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed, mille puhul esines vähemalt võimalik seos nelfinaviiriga, olid järgmised: kõhulahtisus, iiveldus ja lööve. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Nelfinaviiri kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Kokkuvõtte kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetest on esitatud tabelis 2. See hõlmab ka märkimisväärseid laboratoorseid kõrvalekaldeid, mida on täheldatud nelfinaviiri puhul (48. nädalal).

**Tabel 2: II ja III faasi uuringutes täheldatud kõrvaltoimete ja märkimisväärsete laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedused. (Väga sage ( $\geq 10\%$ ); sage ( $\geq 1\%$  ja  $< 10\%$ ))**

<b>Organsüsteem</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	
<b>Kõrvaltoime esinemissagedus</b>	Raskusastmed 3&4	Kõik raskusastmed
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage		Kõhulahtisus
Sage		Iiveldus, kõhupuhitus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Sage		Lööve
<i>Uuringud</i>		
Sage		Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, neutropeenia, vere kreatiinfosfokmaasi aktiivsuse suurenemine, neutrofiilide arvu langus

Lapsed ja vastündinud:

Laste ravi uuringutes (uuringud 524, 556, PACTG 377/725 ja PENTA-7) on nelfinaviiri saanud kokku umbes 400 patsienti kuni 96 nädala vältel. Laste kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete profiil oli sarnane täiskasvanute omale. Kõhulahtisus oli lastel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime. Neutropeenia/leukopeenia oli kõige sagedamini täheldatud laboratoorne kõrvalekalle. Nende uuringute jooksul katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi kokku vähem kui 13% patsientidest.

Turustamisjärgne kogemus nelfinaviiriga

Turustamisjärgselt on saadud spontaansed teateid tõsistest ja mittetõsistest kõrvaltoimetest (kus nelfinaviiri manustati ainsa proteaasi inhibiitorina või kombinatsioonis muu retroviirusevastase raviga), mida ei ole loetletud tabelis 4.8 ja mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost nelfinaviiriga. Need on loetletud allpool. Kuna need andmed on saadud spontaansete teadete põhjal, on kõrvaltoimete esinemissagedus kinnitamata.

Immuunsüsteemi häired:

*Aeg-ajalt ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* ülitundlikkus, sh bronhospasm, palavik, sügelus, näoturse ja makulopapuloosne lööve või bulloosne dermatiit.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

*Aeg-ajalt - harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ):* kombineeritud retroviirusevastast ravi on HIV patsientidel seostatud keha rasva ümberjaotumisega (omandatud lipodüstroofia), sh perifeerse ja näopiirkonna nahaaluse rasvkoe kadumine, intraabdominaalse ja vistseraalse rasvahulga suurenemine, rinnanäärmete hüpertroofia ja rasva kogunemine dorsotservikaalselt (lipohüpertroofia „härja turi“).  
*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* suhkurtõve teke või olemasoleva suhkurtõve süvenemine.

Seedetrakti häired:

*Aeg-ajalt ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* oksendamine; pankreatiit/amülaasi aktiivsuse suurenemine.  
*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* kõhupuhitus.

Maksa ja sapiteede häired:

*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* hepatiit, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine ja ikterus, kui nelfinaviiri kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): proteaasi inhibiitorite kasutamisel, eriti kombinatsioonis nukleosiidi analoogidega, on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgia, müosiiti ja rhabdomyolüüsi.

Vaskulaarsed häired:

Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ): spontaansete verejooksude sagenemine hemofiiliaga patsientidel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Väga harv ( $\leq 0,01\%$ ), sealhulgas üksikjuhud: multiformne erüteem.

Lapsed:

Ravimi müügiletuleku järgselt on kirjeldatud täiendavaid kõrvaltoimeid, mis on loetletud allpool. Kuna need andmed on saadud spontaansete teadete põhjal, on kõrvaltoimete esinemissagedus teadmata: hüpertriglütserideemia, aneemia, vere piimhappesisalduse suurenemine ja kopvõõetik.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelarenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Kombineeritud retroviirusevastane ravi on seotud ka ainevahetushäiretega, nagu triglütseriidide sisalduse suurenemine veres, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, insuliinresistentus, hüperglükeemia ja hüperlakteemia. Esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

## 4.9 Üleannustamine

VIRACEPT'i ägeda üleannustamise kogemused inimestel on piiratud. Nelfinaviiri üleannustamise raviks puudub spetsiifiline antidoot. Vajaduse korral võib imendumata nelfinaviiri elimineerimiseks kutsuda esile oksendamise või teha maoloputuse. Imendumata nelfinaviiri kõrvaldamiseks võib samuti kasutada aktiivsütt. Kuna nelfinaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole ta tõenäoliselt organismist dialüüsiga olulise määral eemaldatav.

Nelfinaviiri üleannustamine võib teoreetiliselt pikendada QT-intervalli EKG uuringul (vt ka lõik 5.3). Vajalik on ravimit üleannustanud patsiendi jälgimine.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: otsese toimega viirusevastased ained, ATC-kood: J05AE04

Toimemehhanism: HIV proteaas on ensüüm, mis on vajalik viiruse polüproteiini prekursori proteolüütiliseks lahknemiseks individuaalseteks proteiinideks, mis esinevad infektsioosess HIV-s. Nende viiruslike polüproteiinide lahknemine on vajalik infektsioosse viiruse küpsemiseks. Nelfinaviir seondub pöördvalt HIV proteaasi aktiivse seondumiskohaga ja väldib polüproteiinide lahknemist, mis viib ebaküpsete mitte-infektsioosete viiruseosakeste moodustumiseni.

Viirusevastane toime in vitro: nelfinaviiri viirusevastast aktiivsust näidati *in vitro* nii ägeda kui ka kroonilise HIV infektsiooni korral lümfoblastoidsetel rakuliinidel, perifeerse vere lümfotsüütidel ja monotsüütidel/makrofaagidel. Nelfinaviir osutus aktiivseks mitmete laboratoorsete tüvede ja kliiniliselt isoleeritud HIV-1 ja HIV-2 tüve ROD suhtes. Nelfinaviiri EC<sub>95</sub> (95% efektiivne

kontsentratsioon) oli 7...111 nM (keskmiselt 58 nM). Koos pöördtranskriptaasi inhibiitorite zidovudiini (ZDV), lamivudiini (3TC), didanosini (ddI), zaltsitabiini (ddC) ja stavudiiniga (d4T) omas nelfinaviir HIV vastast aditiivset kuni sünergistlikku toimet. Tsütotoksilisus ei suurenenud.

Resistentsus: viiruse resistentsus nelfinaviiri suhtes võib tekkida viiruse proteaasi mutatsioonide tõttu aminohapete positsioonides 30, 88 ja 90.

In vitro: *in vitro* on saadud nelfinaviiri suhtes langenud tundlikkusega HIV isolaate. Valitud patsientidel, kes said ravi ainult nelfinaviiriga või nelfinaviiri ja pöördtranskriptaasi inhibiitoriga, jälgiti 8...82-nädalases kliinilises uuringus fenotüübi (n=19) ja genotüübi (n=195, 157 olid hinnatavad) muutuste osas. Rohkem kui 10%-l hinnatavate isolaatidega patsientidest tehti kindlaks üks või enam viiruse proteaasi mutatsiooni aminohapete asetustel 30, 35, 36, 46, 71, 77 ja 88. Nii kliiniliste isolaatide fenotüüpse kui ka genotüüpse analüüsi läbinud 19 patsiendist üheksal täheldati *in vitro* tundlikkuse langust (5...93 korda) nelfinaviiri suhtes. Kõigilt üheksalt patsiendilt saadud isolaatides tehti kindlaks üks või enam mutatsiooni viiruse proteaasi geenis. Kõige sagedasemaks mutatsiooni kohaks tundus olevat aminohappe asetustel 30.

Ristresistentsus in vitro: viielt patsiendilt nelfinaviir-ravi ajal saadud HIV isolaatide *in vitro* tundlikkus nelfinaviiri suhtes oli langenud 5...93 korda võrreldes algsete isolaatidega, kuid ei näidanud *in vitro* mingeid muutusi tundlikkuse osas sakvinaaviirile, ritonaviirile, indinaviirile või nelfinaviirile. Vastupidiselt sellele oli ritonaviir-ravi järgselt kuuel kliinilisel isolaadil seisus muutunud langenud *in vitro* tundlikkus ritonaviiri suhtes 8...113 korda võrreldes algväärtusega, millele lisaks esines ka *in vitro* tundlikkuse langus nelfinaviiri suhtes (5...40 korda). Sakvinaaviiri saanud patsiendilt pärit HIV isolaadi tundlikkus sakvinaaviiri suhtes oli langenud 7 korda, kuid tundlikkuse langust nelfinaviiri suhtes ei täheldatud. Ristresistentsus nelfinaviiri ja pöörd-transkriptaasi inhibiitorite vahel ei ole tõenäoline, kuna ensüümide toimekohad on erinevad. Zidovudiini, lamivudiini või nevirapiini suhtes langenud tundlikkusega kliinilised isolaadid (n=5) jäävad täielikult tundlikuks nelfinaviiri suhtes *in vitro*.

In vivo: nelfinaviiri monoterapiat või nelfinaviiri kombinatsioonis zidovudiini ja lamivudiini või stavudiiniga saanud patsientidel oli D30N mutatsioon üldine esinemissagedus hinnatavate isolaatide (n=157) viiruse proteaasides 54,8%. Teiste primaarse PI resistentsusega seotud mutatsioonide üldine esinemissagedus oli 9,6% (L90M asendusid); 8, 82 ja 84 asetustel asendusi ei täheldatud.

Kliinilise farmakodünaamika andmed: ravi ainult nelfinaviiriga või kombinatsioonis teiste viirusevastaste ravimitega vähendas HIV-1 seropositiivsetel patsientidel viiruse hulka ja suurendas CD4 rakkude arvu. Nelfinaviiri monoterapiaga korral oli HIV RNA supressioon vähem väljendunud ning lühemaajalisem. Nelfinaviiri (monoterapiana või kombinatsioonis teiste viirusevastaste ravimitega) toimeid haiguse aktiivsuse bioloogilistele markeritele, CD4 rakkude arvule ja viiruse RNA-le uuriti mitmes uuringus HIV-1 infektsiooniga patsientidel.

VIRACEPT 250 mg tablettide kaks ja kolm korda päevas manustamise efektiivsust on võrreldud varem proteaasi inhibiitoreid mittesaanud patsientidel. Randomiseeritud avatud uuring võrdles nelfinaviiri 1250 mg kaks korda päevas ja nelfinaviiri 750 mg kolm korda päevas poolt esile kutsutud HIV RNA supressiooni proteaasi inhibiitoreid varem mitte kasutanud patsientidel, kes said ka stavudiini (30...40 mg kaks korda päevas) ja lamivudiini (150 mg kaks korda päevas).

<b>Patsientide osakaal, kelle HIV RNA oli 48. nädalal alla LOQ (sensitiivsed ja ultrasensitiivsed testid)</b>				
<b>Test</b>	<b>Analüüs</b>	<b>Viracept 2 x p (%)</b>	<b>Viracept 3 x p (%)</b>	<b>95% CI</b>
<b>Sensitiivne</b>	Vaadeldud andmed	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)
<b>Ultrasensitiivne</b>	Vaadeldud andmed	114/164 (70%)	125/169 (74%)	(-14, + 5)
	LOCF	121/200 (61%)	136/206 (66%)	(-15, + 4)
	ITT (NC=F)	114/200 (57%)	125/206 (61%)	(-13, + 6)

LOCF = last observation carried forward; viimane edasi kantud vaatlus

ITT = Intention to treat; ravi eesmärgil

NC = F: non-completers = failures; katkestajad = tõrked

Kaks korda päevas ravimi manustamisel saavutati oluliselt kõrgemad nelfinaviiri plasmakontsentratsioonid võrreldes kolm korda päevas manustamisega. Teiste farmakoloogiliste näitajate osas täheldati väikesi ja statistiliselt mitteolulisi erinevusi, mille järgi ei oleud raviskeem eelistatum võrreldes teisega. Kuigi peamiselt retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidega teostatud uuringu 542 põhjal ei esinenud kahe raviskeemi vahel statistiliselt olulisi erinevusi tõhususe osas, pole nende leidude tähtsus retroviirusevastast ravi saanud patsientidele teada.

Uuringus, kus osales 297 HIV-1 seropositiivset patsienti, kellele manustati zidovudiini+lamivudiini+nelfinaviiri (2 erinevas annuses) või ainult zidovudiini+lamivudiini, oli CD4 rakkude algnäitaja 288 rakku/mm<sup>3</sup> ja plasmas HIV RNA keskmiselt 5,21 log<sup>10</sup> koopiat/ml (160 394 koopiat/ml). PCR meetodil (<400 koopiat/ml) määratelt oli 24ndal ravinädalal HIV RNA plasmas keskmiselt vähenenud 2,33 log<sup>10</sup> patsientidel, kes said kombinatsioonravi koos nelfinaviiriga (750 mg kolm korda ööpäevas) võrreldes patsientidega, kes said zidovudiini+lamivudiini (1,34 log<sup>10</sup>). 24ndal ravinädalal oli patsientide protsent, kes said zidovudiini+lamivudiini+nelfinaviiri (750 mg kolm korda ööpäevas) või ainult zidovudiini+lamivudiini, kellel HIV RNA tase ei olnud enam määratav (<400 koopiat/ml), vastavalt 81% ja 8%. Nelfinaviiri (750 mg kolm korda ööpäevas)+zidovudiini+lamivudiini või zidovudiini+lamivudiini manustamisel oli CD4 rakkude keskmine arv 24ndal nädalal suurenenud vastavalt 150 rakku/mm<sup>3</sup> ja 95 rakku/mm<sup>3</sup>. 48ndal nädalal ei olnud HIV RNA tase määratav (<400 koopiat/ml) 75% patsientidest, kes said raviks nelfinaviiri (750 mg kolm korda ööpäevas)+zidovudiini+lamivudiini; 48ndaks nädalaks oli selles grupis CD4 rakkude arv suurenenud enam kui 198 rakku/mm<sup>3</sup>.

Kaks korda päevas või kolm korda päevas annustamise võrdlusel ei leitud uuringugruppide vahel olulisi erinevusi ravimi ohutuses ja taluvuses ning võrdselt esines ka erineva tugevusega kõrvaltoimeid, sõltumataalt kasutatud annusest.

Peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate HIV-1 proteaasi inhibiitorite sisaldus plasmas võib suurendada kui samaaegselt manustatakse väikeses annuses ritonaviiri, mis on selle metabolismi inhibiitor. Raviskeemid mitmete proteaasi inhibiitoritega, mille kasutamisel võib ilmned vastav kõrvaltoime, näevad ette väikeses annuses ritonaviiri samaaegset manustamist, et suurendada nende ravimite sisaldust plasmas ja muuta optimaalseks viirusevastane toime. Peamiselt CYP2C19 ja vaid osaliselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruva nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni ei mõjuta olulisel määral ritonaviiriga koosmanustamine ja seetõttu ei ole vaja nelfinaviiriga samaaegselt manustada väikeses annuses ritonaviiri. Kaks uuringut on võrrelnud nelfinaviiri (ilma ritonaviirita) ja ritonaviiri + proteaasi inhibiitorite ohutust ja efektiivsust, kui neid kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Uuring M98-863 on randomiseeritud topeltpime uuring, milles 653 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsienti said kas lopinaviiri/ritonaviiri (400/100 mg kaks korda päevas, n=326) või nelfinaviiri (750 mg kolm korda päevas, n=327), millele lisaks manustati mõlemal juhul lamivudiini (150 mg kaks korda päevas) ja stavudiini (40 mg kaks korda päevas). Keskmine HIV-1 RNA algase oli 4,98 log<sup>10</sup> koopiat/ml ja 5,01 log<sup>10</sup> koopiat/ml vastavalt nelfinaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri



ravigruppides. Keskmine esialgne CD4+ rakkude arv oli mõlemas grupis 232 rakku/mm<sup>3</sup>. 48. nädalal oli 63% nelfinaviiri ja 75% lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidest HIV-1 RNA tase < 400 log<sup>10</sup> koopiat/ml, samas kui 52% nelfinaviiri ja 67% lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidest oli HIV-1 RNA tase < 50 log<sup>10</sup> koopiat/ml (ravikavatsuse alusel teostatud analüüs, puuduv = ebaefektiivne). 48. nädalal oli CD4+ rakkude arvu keskmine suurenemine algväärtusest 195 rakku/mm<sup>3</sup> ja 207 rakku/mm<sup>3</sup> vastavalt nelfinaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri gruppides. 48 ravinädala vältel oli statistiliselt oluliselt suuremal hulgal lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidel HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml võrreldes nelfinaviiri saanutega.

Uuring APV3002 on randomiseeritud avatud uuring, milles 649 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud kaugelearenenud HIV infektsiooniga patsienti said kas fosamprenaviiri/ritonaviiri (1400 mg/200 mg päevas, n=322) või nelfinaviiri (1250 mg kaks korda päevas, n=327), millele lisaks manustati lamivudiini (150 mg kaks korda päevas) ja abakaviiri (300 mg kaks korda päevas). Mõlemas ravigrupis oli keskmine HIV-1 RNA alg tase 4,8 log<sup>10</sup> koopiat/ml. Keskmine esialgne CD4+ rakkude arv oli 177 ja 166 x 10<sup>6</sup> rakku/l vastavalt nelfinaviiri ja fosamprenaviiri/ritonaviiri gruppides. 48. nädalal oli 68% nelfinaviiriga ja 69% fosamprenaviiri/ritonaviiriga ravitud patsientidest HIV-1 RNA tase < 400 log<sup>10</sup> koopiat/ml, kusjuures 53% nelfinaviiri ja 55% fosamprenaviiri/ritonaviiri grupi patsientidest oli HIV-1 RNA tase < 50 log<sup>10</sup> koopiat/ml (ravikavatsuse alusel teostatud analüüs, tagasilöögiefekt/ravi katkestamine = ebaefektiivne). CD4+ rakkude arvu keskmine suurenemine 48 nädala jooksul oli 207 rakku/mm<sup>3</sup> nelfinaviiri ja 203 rakku/mm<sup>3</sup> fosamprenaviiri/ritonaviiri puhul. Viroloogiline ravivastus puudus rohkematel nelfinaviiri kui fosamprenaviiri/ritonaviiri grupi patsientidel (17% vs 7%). Ravist tingitud resistentsust nukleosiid-pöörtranaskriptaasi inhibiitorite suhtes esines oluliselt harvem fosamprenaviiri/ritonaviiri kui nelfinaviiri puhul (13% vs 57%; p<0,001).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Nelfinaviiri farmakokineetilisi omadusi uuriti tervetel vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel. Tervete vabatahtlike ja HIV-infektsiooniga patsientide vahel ei leitud olulisi erinevusi.

*Imendumine:* annuste 500 kuni 750 mg (kaks kuni kolm 250 mg tabletti) ühekordsel või korduval manustamisel koos toiduga saavutati nelfinaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas üldjuhul 2...4 tunniga.

Annuse 750 mg korduval manustamisel iga 8 tunni järel 28 päeva (püsiseisund) olid saavutatud maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C<sub>max</sub>) keskmiselt 3-4 µg/ml ja plasmakontsentratsioonid enne järgmise annuse võtmist (C<sub>trough</sub>) olid 1-3 µg/ml. Annuse ühekordsel võtmisel täheldati nelfinaviiri plasmakontsentratsioonide proportsionaalselt suuremat tõusu võrreldes võetud annusega; seda ei täheldatud aga annuste korduval võtmisel.

Farmakokineetika uuringus HIV-positiivsetel patsientidel võrreldi 1250 mg (kaks korda päevas) ja 750 mg (kolm korda päevas) annuste korduvat manustamist 28 päeva jooksul. Kaks korda päevas VIRACEPT-i manustanud patsientidel (n=10) oli nelfinaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas 4,0±0,8 µg/ml ning hommikune ja õhtune minimaalne (järgmise annuse manustamisele eelnev) kontsentratsioon vastavalt 2,2±1,3 µg/ml ja 0,7±0,4 µg/ml. Kolm korda päevas nelfinaviiri manustanud patsientidel (n=11) oli nelfinaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas 3,0±1,6 µg/ml ning hommikune ja õhtune minimaalne kontsentratsioon vastavalt 1,4±0,6 µg/ml ja 1,0±0,5 µg/ml. Erinevust hommikuse ja pärastlõunase või õhtuse minimaalse kontsentratsiooni vahel erinevate raviskeemide puhul täheldati ka tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ravimit täpsete 8- või 12-tunniste intervallide järel.

Nelfinaviiri farmakokineetika on sarnane nii kaks kui ka kolm korda ööpäevas manustamisel. Patsientidel oli nelfinaviiri AUC<sub>0-24</sub> ravimi 1250 mg kaks korda päevas manustamisel 52,8 ± 15,7 µg\*h/ml (n=10) ja 750 mg kolm korda päevas manustamisel 43,6 ± 17,8 µg\*h/ml (n=11). Mõlema raviskeemi puhul jääb ravimi minimaalne sisaldus plasmas kogu annustamisintervalli vältel vähemalt 20 korda kõrgemaks võrreldes keskmise IC<sub>95</sub>-ga. Vastavate ravimi tugevuse *in vitro* näitajate ja kliinilise väljendumise kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud. Ühekordse annuse manustamise

järgselt suurenes nelfinaviiri plasmakontsentratsioon kiiremini kui proportsionaalselt annusega. Seda ei ole täheldatud annuste korduval manustamisel.

VIRACEPT'i absoluutset biosaadavust ei ole määratud.

#### Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Toit suurendab nelfinaviiri ekspositsiooni ja vähendab nelfinaviiri farmakokineetika varieeruvust võrreldes tühja kõhu seisundiga. Ühes uuringus said terved vabatahtlikud VIRACEPT'i 1250 mg ühekordse annuse (5 x 250 mg tabletti) tühja või täis kõhuga (kolm erineva kalori- ja rasvasisaldusega toidukorda). Teises uuringus said terved vabatahtlikud VIRACEPT'i 1250 mg ühekordseid annuseid (5 x 250 mg tabletti) tühja või täis kõhuga (kaks erineva rasvasisaldusega toidukorda). Kahe uuringu tulemuste kokkuvõtte on toodud järgnevalt.

#### **Nelfinaviiri AUC, C<sub>max</sub> ja T<sub>max</sub> suurenemine pärast 1250 mg VIRACEPT'i (5 x 250 mg tabletti) manustamist täis kõhuga võrreldes tühja kõhu seisundiga**

Kcal arv	Rasva %	Uuringus osalenute arv	AUC kordne suurenemine	C <sub>max</sub> kordne suurenemine	T <sub>max</sub> pikenemine (h)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,0
500	20	n=22	3,1	2,3	2,0
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,0

#### **Nelfinaviiri AUC, C<sub>max</sub> ja T<sub>max</sub> suurenemine pärast 1250 mg VIRACEPT'i (5 x 250 mg tabletti) manustamist koos madala (20%) ja suure rasvasisaldusega (50%) toiduga võrreldes tühja kõhu seisundiga**

Kcal arv	Rasva %	Uuringus osalenute arv	AUC kordne suurenemine	C <sub>max</sub> kordne suurenemine	T <sub>max</sub> pikenemine (h)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinaviiri ekspositsioon suureneb, kui suures annuses manustatava toidu kalori- või rasvasisaldust.

**Jaotumine:** Nelfinaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega (≥ 98%). Nii loomadel kui inimestel on hinnanguline jaotusruumala 2...7 l/kg, mis ületas kogu keha veesisalduse ja näitab nelfinaviiri ulatuslikku tungimist kudedeisse.

**Metabolism:** *In vitro* uuringud näitasid, et nelfinaviiri metabolismis osalevad mitmed tsütokroom P450 isovormid, sh CYP3A4, CYP2C19/C9 ja CYP2D6. Plasmas sedastati üks põhiline ja mitu ebaolulist oksüdatiivset metaboliiti. Põhilise oksüdatiivse metaboliidi M8 (*tert-butüül*hüdroksünelfinaviiri) viirusevastane aktiivsus *in vitro* on võrdne nelfinaviiri aktiivsusega ning selle moodustumist katalüüsib polümorfne tsütokroom CYP2C19. M8 edasist lammutamist katalüüsib ilmselt CYP3A4. Normaalse CYP2C19 aktiivsusega isikutel moodustab selle metaboliidi kontsentratsioon plasmas umbes 25% kogu nelfinaviiriga seotud plasmakontsentratsioonist. Arvatakse, et CYP2C19 aeglastel metaboliiseerijatel või samaaegselt tugevaid CYP2C19 inhibiitoreid saavatel patsientidel (vt lõik 4.5) nelfinaviiri plasmakontsentratsioon suureneb, samal ajal kui *tert-butüül*hüdroksünelfinaviiri sisaldus on väga madal või mittemääratav.

**Eliminatsioon:** suukaudse kliirensi näitajad pärast ühekordset annust (24...33 l/tunnis) ja korduvaid annuseid (26...61 l/tunnis) viitavad keskmisele kuni kõrgele biosaadavusele maksas. Terminaalne poolväärtusaeg plasmas oli tüüpiliselt juhul 3,5...5 tundi. Enamus (87%) suu kaudu manustatud C<sup>14</sup> märgistatud nelfinaviiri 750 mg annusest oli määratav väljaheitest; väljaheite koguradioaktiivsuse moodustas nelfinaviir (22%) ja mitmed oksüdatiivsed metaboliidid (78%). Ainult 1...2% sedastati uriinis, millest peamise osa moodustas muutumatul kujul nelfinaviir.

## Farmakokineetika patsientide erirühmades

### Lapsed:

2...13-aastastel lastel on suukaudselt manustatava nelfinaviiri kliirens umbes 2...3 korda kõrgem kui täiskasvanutel. Esinesid suured interindividuaalsed erinevused. VIRACEPT'i suukaudse pulbri või tablettide manustamisel annuses 25...30 mg/kg kolm korda päevas koos toiduga, oli püsikontsentratsioon plasmas sarnane vastava näitajaga täiskasvanutel, kellele manustati 750 mg kolm korda päevas.

Nelfinaviiri farmakokineetikat on uuritud viies uuringus lastel sünnist kuni 13. eluaastani. Patsiendid said VIRACEPT'i kolm või kaks korda päevas koos toiduga. Järgnevalt on toodud kokkuvõtte annustamisskeemidest ja nendega seotud AUC<sub>24</sub> väärtustest.

### **Nelfinaviiri püsiseisundi AUC<sub>24</sub> kokkuvõtte laste uuringutes**

Protokolli nr	Annustamisskeem <sup>1</sup>	N <sup>2</sup>	Vanus	Koos Viracept'iga kasutatud toit	AUC <sub>24</sub> (mg.h/l) Aritmeetiline keskmine ± SD
AG1343-524	20 (19...28) mg/kg kolm korda päevas	14	2...13 aastat	Pulber koos piimaga, piimaasendaja, pudingu või veega osana kergest einest või tableti võtmine koos kerge einega	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48...60) mg/kg kaks korda päevas	6	3...11 aastat	Koos toiduga	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34...43) mg/kg kolm korda päevas	4	2...9 kuud	Koos piimaga	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55...83) mg/kg kaks korda päevas	12	2...9 kuud	Koos piimaga	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14...56) mg/kg kaks korda päevas	10	6 nädalat	Pulber koos vee, piima, piimaasendaja, sojavalgust valmistatud piimaasendaja, sojapiima või toidulisanditega	44,1 ± 27,4
			1 nädal		45,8 ± 32,1

<sup>1</sup> Protokolli järgi kindlaks määratud annus (tegelik annusevahemik)

<sup>2</sup> N: hinnatavate farmakokineetiliste tulemustega uuringus osalejate arv

Tabletis ei ole toodud C<sub>min</sub> väärtusi, sest neid ei saanud kõikidest uuringutest

Farmakokineetilised andmed on olemas ka 86 patsiendi kohta (vanuses 2...12 aastat), kes said uuringus AG1343-556 VIRACEPT'i annuses 25...35 mg/kg kolm korda päevas. Farmakokineetilised andmed uuringust AG1343-556 olid varieeruvamad kui andmed teistest laste uuringutest; AUC<sub>24</sub> 95% usaldusvahemik oli 9...121 mg.h/l.

Üldiselt on VIRACEPT'i kasutamine lastel seotud ravimi eksoptsiooni suurema varieeruvusega. Suur varieeruvus võib lastel olla tingitud ebakorrapärasest söömisest.

### Eakad patsiendid:

Vanurite kohta andmed puuduvad.

### Maksakahjustus:

Nelfinaviiri korduvate annuste farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega HIV-positiivsetel patsientidel.

Nelfinaviiri 750 mg üksikannuse manustamise järgset farmakokineetikat uuriti maksapuudulikkusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel. Tervete grupiga võrreldes täheldati maksapuudulikkusega patsientide grupis (Child-Turcotte klassid A kuni C) AUC tõusu 49...69% ulatuses. Käesoleva uuringu tulemustele tuginedes ei ole võimalik anda erijuhiseid nelfinaviiri annustamiseks.

Teises uuringus hinnati nelfinaviiri (1250 mg kaks korda päevas 2 nädala jooksul) püsiseisundi farmakokineetikat täiskasvanud HIV-seronegatiivsetel kerge (Child-Pugh A; n=6) või mõõduka (Child-Pugh B; n=6) maksakahjustusega patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga kontrollisikutega ei olnud nelfinaviiri AUC ja  $C_{max}$  oluliselt erinevad kerge maksakahjustusega patsientidel, kuid suurenesid vastavalt 62% ja 22% mõõduka maksakahjustuse korral.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

*In vitro* uuringutes pärsiti inimese südame kloonitud kaaliumikanalite (hERG) talitlust nelfinaviiri ja tema aktiivse metaboliidi M8 kõrgete kontsentratsioonide juures. hERG kanalite talitlus pärsiti 20% ulatuses selliste nelfinaviiri ja M8 kontsentratsioonide juures, mis olid vastavalt ligikaudu 4...5 ja 70 korda suuremad inimese keskmisest terapeutilisest tasemest. Vastupidiselt ei täheldatud ühtegi viidet QT-intervalli pikenedamisele EKG-s, kui sarnaseid annuseid kasutati koertel või südamekoe isolaadil. Nende *in vitro* andmete kliiniline tähtsus ei ole teada. QT-intervalli kestust pikendava toimega preparaatide andmetest lähtuvalt võib hERG kaaliumikanalite pärssimine >20% omada kliinilist tähtsust. Seetõttu tuleks üleannustamise korral arvestada QT-intervalli võimaliku pikenedamisega (vt lõik 4.9).

Äge ja krooniline toksilisus: ägeda ja kroonilise suukaudse toksilisuse uuringud viidi läbi hiirtel (500 mg/kg ööpäevas), rottidel (kuni 1000 mg/kg ööpäevas) ja ahvidel (kuni 800 mg/kg ööpäevas). Rottidel suurenes maksa kaal ja ilmnes annusest sõltuv kilpnäärme follikulaarsete rakkude hüpertroofia. Ahvidel vähenesid kehakaal ja üldfüüsilised näitajad, lisaks ilmnes seedetrakti toksilisus.

Mutageensus: *in vitro* ja *in vivo* uuringutes koos või ilma metaboolse aktivatsioonita ilmnes, et nelfinaviiril puuduvad mutageenne ja genotoksiline aktiivsus.

Kantserogeensus: kaheaastased nelfinaviirimesülaadi suukaudse kartsinogeensusu uuringud viidi läbi hiirtel ja rottidel. Kuni 1000 mg/kg/päevas manustamine hiirtele ei põhjustanud onkogeense toime ilminguid. Võrreldes kontrollgrupiga suurenes rottidel 1000 mg/kg/päevas manustamisel türoidse follikulaarrakulise adenoomi ja kartsinoomi esinemissagedus. Manustatud süsteemsed ravimikogused olid 3...4 korda suuremad kui inimestele manustatavad terapeutilised annused. 300 mg/kg päevas annustamise tulemusena suurenes türoidsete follikulaarrakuliste adenoomide esinemissagedus. Nelfinaviiri kroonilisel manustamisel rottidele ilmnesid ensüümi induktsioonile vastavad toimed. Erinevalt inimestest esineb rottidel eelsoodumus kilpnäärme kasvujate tekkeks. Olemasolevate andmete põhjal on ebatõenäoline, et nelfinaviir oleks inimestel kartsinogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Suukaudne pulber sisaldab:

- mikrokristalne tselluloos
- maltodekstriin
- kaaliumdivesinikfosfaat
- krospovidoon
- hüdroksüpropüülmetüütselluloos
- aspartaam (E951)
- sahharoospalmitaat
- looduslikud ja kunstlikud aroomained

## 6.2 Sobimatus

Maitseomaduste tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada happeliste toiduainetega (vt lõik 4.2).

## 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

VIRACEPT 50 mg/g suukaudne pulber on pakendatud polüetüleenkattelise polüpropüleenist lastekindla korgiga suletud kõrgtihedast polüetüleenist plastpudelitesse. Iga pudel sisaldab 144 g suukaudset pulbrit. Pakendis on kaasas 1 g (valge) ja 5 g (sinine) polüpropüleenist mõõtlusikad.

## 6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Karbis on kaks mõõtlusikat, valge 1-grammine ja sinine 5-grammine.

1. Mõõtlusikas tuleb pulbriga täita triiki, eemaldades liigse pulli riideise lusika varre abil.
2. segage pulber vee, piima, piimaasendaja, sojapiima, toidulisandite või pudinguga
3. ärge segage pulbrit happeliste toiduainete või mahladega
4. punktis 2 nimetatud toiduainetega segatud pulber on soovitatav ära kasutada 6 tunni jooksul

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/97/054/001

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 22. jaanuar 1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. jaanuar 2008

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VIRACEPT 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab nelfinaviirmesülaati koguses, mis vastab 250 mg nelfinaviirile.

### Abiained:

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Sinised, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

VIRACEPT on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV-1) nakatunud täiskasvanute, noorukite ning 3-aastaste ja vanemate laste raviks kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Varem proteaasi inhibiitoritega (PI) ravitud patsientide puhul tuleb nelfinaviiri kasutamine otsustada individuaalsete viirusresistentsustestide tulemuste ja selise ravi põhjal.

Vt lõik 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi VIRACEPT'iga peab alustama HIV-infektsiooni ravi kogemustega arst.

VIRACEPT'i manustatakse suu kaudselt ja alati koos toiduga (vt lõik 5.2).

Üle 13-aastased patsiendid: VIRACEPT 250 mg õhukese polümeerikattega tablettide soovitatav annus on **1250 mg (viis tabletti) kaks korda ööpäevas või 750 mg (kolm tabletti) kolm korda päevas** suu kaudu.

Ravi efektiivsus ravimi kaks korda ja kolm korda päevas võtmisel on peamiselt võrreldudpatsientidel, kes ei ole varem proteaasi inhibiitoritega ravi saanud (vt lõik 5.1).

3...13-aastased patsiendid: nendele patsientidele on soovitatavaks algannuseks **50...55 mg/kg kaks korda päevas** või ravimi võtmisel **kolm korda päevas 25...35 mg/kg kehakaalu kohta**.

VIRACEPT õhukese polümeerikattega tablettide soovitatavad annused lastele vanuses 3 kuni 13 eluaastat on ravimi kaks korda päevas võtmisel järgmised:

<b>Kaks korda päevas manustatavad annused 3...13-aastastele lastele</b>	
<b><u>Patsiendi kehakaal (kg)</u></b>	<b><u>VIRACEPT 250 mg õhukese polümeerikattega tablettide arv annuse kohta*</u></b>
18...22 kg	4
üle 22 kg	5

VIRACEPT õhukese polümeerikattega tablettide soovitatavad annused **lastele vanuses 3 kuni 13 eluaastat** ravimi kolm korda päevas võtmisel on toodud alljärgnevas tabelis. **Lapsed kehakaaluga 10,5...12 kg, 12...14 kg ja 18...22 kg saavad iga toidukorra ajal erineva arvu tablette.** Tabelis on toodud skeem, mis tagab lapse kehakaalule vastava VIRACEPT'i ööpäevase koguannuse saamise iga päev.

Raviarst peab hooldajat juhendama, et ta jälgiks hoolikalt lapse kehakaalu suurenemist, tagamaks õige ööpäevase koguannuse kasutamise. Raviarst peab hooldajale rääkima ka annustamisjuhiste järgimise tähtsusest, et toidukorra ajal saaks võetud igaks annuseks vajalik õige arv tablette.

<b>Kolm korda päevas manustatav annus 3...13-aastastele lastele</b>				
<b>Lapse kehakaal (kg)</b>	<b>Soovitatav tablettide arv iga toidukorra ajal</b>			<b>Tablettide koguarv päevas</b>
	<b>Tablettide arv hommiku-söögi ajal</b>	<b>Tablettide arv lõunasöögi ajal</b>	<b>Tablettide arv õhtusöögi ajal</b>	
7,5...8,5 kg	1	1	1	3
8,5...10,5 kg	1	1	1	3
<b>10,5...12 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>12...14 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
14...16 kg	2	2	2	6
16...18 kg	2	2	2	6
<b>18...22 kg*</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
üle 22 kg	3	3	3	9

\* Nendes kaaluvahemikesse kuuluvad lapsed saavad päeva jooksul erineva arvu tablette. Jälgida tuleb virooloogilist ja immunoloogilist vastust, et tagada ravivastuse saavutamine nendel lastel.

Patsientide jaoks, kes ei ole võimelised tablette neelama, võib VIRACEPT'i tabletid lahustada pooles tassitäies vees, segades hoolikalt lusikaga. Pärast lahustamist tuleb hägusat sinakat vedelikku korralikult segada ja see kohe sisse võtta. Klaasi tuleb loputada poole tassitäie veega ning vesi alla neelata, et tagada kogu annuse manustamine.

Koos VIRACEPT'iga ei soovitata kasutada happelisi toite või jooke (nt apelsinimahl, õunamahl või õunapüree), sest segul võib olla mõru maitse. VIRACEPT'i suspensioon tuleb manustada koos toiduga.

Raviarst peab tagama, et hooldaja saab aru ravijärgimise kontrollimise tähtsusest ning igasse kaaluvahemikku kuuluvatele lastele VIRACEPT'i tablettide ettevalmistamise ja manustamise viisist.

Neeru- ja maksapuudulikkus: neerupuudulikkusega HIV-positiivsete patsientide kohta spetsiifilised andmed puuduvad ja seetõttu ei saa esitada erijuhiseid annustamiseks (vt lõik 4.4). Nelfinaviiri metaboolne sioon ja eritumine toimuvad peamiselt maksa kaudu. Maksapuudulikkusega patsientide kohta spetsiifilised andmed puuduvad ja seetõttu ei saa esitada erijuhiseid annustamiseks (vt lõik 5.2). VIRACEPT'i manustamisel neeru- või maksafunktsiooni häiretega patsientidele peab olema ettevaatlik.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Manustamine koos ravimitega, millel on kitsas terapeutiline laius ja mis on CYP3A4 substraadid (nt terfenadiin, astemisool, tsisapriid, amiodaroon, kinidiin, pimosiid, triasolaam, suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5), ergotamiini derivaadid, lovastatiin ja simvastatiin, alfososiin ja sildenafiliil, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse

hüpertensiooni raviks (sildenafil ja teiste PDE-5 inhibiitorite kasutamine erektsioonihäiretega patsientidel, vt lõik 4.5).

Tugevate CYP3A indutseerijate (nt fenobarbitaali ja karbamasepiini) toimel võib väheneda nelfinaviiri plasmakontsentratsioon.

Samaaegne manustamine rifampitsiiniga on vastunäidustatud seoses nelfinaviiri vähenemisega plasmas.

Kui patsient võtab VIRACEPT'i, ei tohi arstid kombinatsioonis Viracept'iga kasutada tugevaid CYP3A4 indutseerijaid ning peavad kaaluma alternatiivsete ravimite kasutamist (vt lõik 4.5).

Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada, kuna see võib viia nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni languseni ja ravitoime vähenemiseni (vt lõik 4.5).

VIRACEPT'i ei tohi manustada samaaegselt omeprasooliga seoses nelfinaviiri ja selle aktiivse metaboliidi M8 (Tert-butüülhüdroksünelfinaviir) vähenemisega plasmas. See võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni ja võimaliku resistentsuse tekkimiseni VIRACEPT'i suhtes (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb teavitada, et VIRACEPT ei ravi HIV-nakkusest terveks, et ravi ajal võivad endiselt tekkida HIV-ga seotud infektsioonid või muud haigused ja et puuduvad andmed, mille põhjal vähendaks ravi VIRACEPT'iga HIV ülekandumise ohtu seksuaalkontakti ajal või verega kokkupuutel.

**Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom:** Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

**Maksahaigus:** Olemasoleva maksahaigusega patsientidel ei ole nelfinaviiri ohutus ja tõhusus kinnitatud. Kroonilise B- või C-hepatiidiaga patsientidel võib retroviirusevastase ravi korral suurened risk tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsient saab samaaegselt B- ja C-hepatiidiviiruse vastast ravi, tutvuge palun ka nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega. Olemasoleva maksafunktsiooni häirega (mh kroonilise hepatiidi ägenemine) patsientidel esineb retroviirusevastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel ilmneb viiteid maksahaiguse süvenemisele, tuleks kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole nelfinaviiri kasutamist uuritud. Nende juhtumite puudumise tõttu peab olema ettevaatlik, kuna tekkida võib nelfinaviiri kontsentratsiooni ja/või maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Maksakahjustusega patsiendid ei tohi samaaegselt VIRACEPT'iga manustada kolhitsiini.

**Osteonekroos:** Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeks), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

**Neerukahjustus:** Kuna nelfinaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline, et see on olulisel määral eemaldatav hemo- või peritoneaaldialüüsi teel. Seetõttu ei ole nendel patsientidel vajalik eriliste ettevaatusabinõude rakendamine ega annuse kohandamine. Neerukahjustusega patsiendid ei tohi samaaegselt VIRACEPT'iga manustada kolhitsiini.

**Suhkurtõbi ja hüperglükeemia:** proteaasi inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud suhkurtõve tekkest, hüperglükeemiast või olemasoleva suhkurtõve ägenemisest. Mõnel juhul oli hüperglükeemia



raskekujuline ning mõnel juhul kaasnes ketoatsidoos. Mitmel patsiendil olid kaasuvad haigusseisundid, mõned vajasisid raviks teadaolevalt suhkurtõve ja hüperglükeemia teket soodustavaid ravimeid.

***Hemofiiliaga patsiendid:*** A ja B tüüpi hemofiiliaga patsientidel on proteaasi inhibiitorite kasutamisel teatatud verejooksude sagenemisest, sealhulgas spontaansete nahahematomide ja hemartrooside tekkest. Mõnedele patsientidele manustati lisaks VIII faktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati või alustati uuesti pärast katkestust ravi proteaasi inhibiitoriga. Esineb põhjuslik seos, kuigi toimemehhanism ei ole selge. Seetõttu tuleb hemofiiliaga patsiente informeerida verejooksude esinemissageduse võimalikust suurenemisest.

***Lipodüstroofia:*** kombineeritud retroviirusevastast ravi on HIV-patsientidel seostatud keha rasvkoe ümberjaotumisega (omandatud lipodüstroofia). Praeguseks ei ole nende tüsistuste hilistagajärjed veel teada. Toimemehhanism on ebaselge. Oletatakse seoseid vistseraalse lipomatoosi ja PI-de ning lipoatroofia ja nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel. Suurenenud riski lipodüstroofia tekkeks on seostatud nii individuaalsete (näiteks kõrgem vanus) kui ka ravimiga seotud mõjufaktoritega (näiteks pikemaajaline retroviirusevastane ravi ja sellega kaasuvad ainevahetushäired). Arstliku läbivaatuse käigus peab patsienti uurima ka rasvade ümberjaotumisele viitavate keemiliste muutuste osas. Kaaluda tuleks vajadust seerumi lipiidide ja tühja kõhu veresuhkru määramisel. Seerumilipiidide häired tuleb korrigeerida kliinilistele näitajatele vastavalt (vt lõik 4.8).

***PDE5 inhibiitorid:*** eriti ettevaatlik peab olema sildenafili, tadalafili või vardenafiili määramisel erektsioonihäirete raviks VIRACEPT'i saavatele patsientidele. VIRACEPT'i manustamisel koos nimetatud ravimitega on oodata nende kontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel võivad tekkida sellega seotud kõrvaltoimed, nagu hüpotensioon, minestus, nägemise muutused ja pikaajaline erektsioon (vt lõik 4.5). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kasutamine koos VIRACEPT'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

***HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid):*** HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel võib olla koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ning suurenenud või muu müopaatia, sh rhabdomyolüüsi tekkerisk. Proteaasi inhibiitorite kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud. Teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel võib samuti olla koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ning neid tuleb kasutada ettevaatlikult.

Salmeterooli ja VIRACEPT'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib suurenenud risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT-intervalli pikenedamise, südamepekslemise ja siinustahhükardia tekkeks.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Nelfinaviir metabolismeerub peamiselt tsütokroom P450 isoensüümide CYP3A4 ja CYP2C19 vahendusel (vt lõik 5.2). Nelfinaviir on ka CYP3A4 inhibiitor. *In vitro* andmete põhjal ei inhibeeri nelfinaviir terapeutilise annusevahemiku kasutamisel saavutatavate kontsentratsioonide puhul tõenäoliselt teisi tsütokroom P450 isovorme.

***Kasutamine kombinatsioonis teiste ravimitega:*** VIRACEPT'i manustamisel koos ainetega, mis on CYP3A4 indutseerijad, inhibiitorid ja/või substraadid, on alati vajalik ettevaatus. Selliste kombinatsioonide puhul võib osutada vajalikuks annuse kohandamine (vt ka lõigud 4.3 ja 4.8).

***CYP3A4 substraadid:*** Vastunäidustatud on nelfinaviiri manustamine koos järgmiste ainetega, mis on CYP3A4 substraadid ja millel on kitsas terapeutiline laius: terfenadiin, astemisool, tsisapriid, amiodaroon, kinidiin, ergotamiini derivaadid, pimosiid, suukaudne midasolaam, triasolaam, alfososiin ja sildenafil, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõik 4.3).

Proteaasi inhibiitori ja sildenafili samaaegsel manustamisel on oodata sildenafili kontsentratsiooni olulist suurenemist, mis võib põhjustada sildenafiliga seotud kõrvaltoimete sagenemist (sh hüpotensioon, nägemishäired ja priapism).

Teiste CYP3A4 substraatide puhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine või alternatiivse ravimi kasutamine (tabel 1).

Nelfinaviiri ja flutikasoonpropionaadi koosmanustamisel võib suureneda flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon. Kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei metaboliseeru CYP3A4 vahendusel (nt beklometasoon).

Trasodooni ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suureneda trasodooni plasmakontsentratsioon ning kaaluda tuleb trasodooni väiksema annuse kasutamist.

Nelfinaviiri manustamisel koos simvastatiini või lovastatiiniga võib oluliselt suureneda viimaste plasmakontsentratsioon ning koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.3). Kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole CYP3A4 substraadid nagu pravastatiin või fluvastatiin. Teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel võib samuti olla koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ning neid tuleb kasutada ettevaatlikult.

Salmeterooli ja VIRACEPT'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib suureneda risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT-intervalli pikenedamise, südamepekslemise ja siinustahhükardia tekkeks.

Varfariini ja VIRACEPT'i koosmanustamine võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni. Soovitatav on rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) hoolikas jälgimine VIRACEPT-ravi ajal, eriti ravi alustamisel.

*Metaboolsete ensüümide indutseerijad:* Tugevad CYP3A4 indutseerijad (nt rifampitsiin, fenobarbitaal ja karbamasepiin) võivad vähendada nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni ja nende koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Seetõttu peab olema ettevaatlik, manustades samaaegselt teisi ravimeid, mis indutseerivad CYP3A4.

Midasolaami suukaudsel manustamisel on oodata ravimi märkimisväärselt kõrgemaid plasmakontsentratsioone, mistõttu seda ei tohi koos nelfinaviiriga manustada. Parenteraalset midasolaami tohib koos nelfinaviiriga manustada intensiivravi osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine. Rohkem kui ühe annuse manustamisel tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist (tabel 1).

*Metaboolsete ensüümide inhibiitorid:* Nelfinaviiri manustamisel koos CYP2C19 inhibiitoritega (nt flukonasool, fluoksetiin, paroksetiin, lansoprasool, imipramiin, amitriptüliin ja diasepaam) võib väheneda nelfinaviiri muundumise aktiivseks põhimetaboliidiks M8 (*tert-butüül*hüdroksünelfinaviir), millega kaasneb nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõik 5.2). Piiratud andmed kliinilistest uuringutest patsientidel, kes said koos nelfinaviiriga ühte või mitut loetletud ravimit, näitasid, et kliiniliselt olulist mõju ohutusele ja efektiivsusele ei ole oodata. Samas ei saa sellist toimet ka välistada.

Nelfinaviiri koostoimed valitud ravimitega, mis kirjeldavad nelfinaviiri toimet samaaegselt manustatud ravimite farmakokineetikale ja teiste ravimite toimet nelfinaviiri farmakokineetikale, on toodud tabelis 1.

**Tabel 1: Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimite samaaegsel kasutamisel**

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</b>		
		Nelfinaviiri ja nukleosiidi analoogide vahel ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid. Käesoleval ajal ei ole andmeid, mis annaksid kinnitust zidovudiini plasmakontsentratsiooni mõõdukast vähenemisest nelfinaviiriga samaaegsel manustamisel ning selle tulemusel zidovudiini ebapiisavast efektiivsusest kesknärvisüsteemis. Kuna didanosini on soovitatav manustada tühja kõhuga, tuleb VIRACEPT'i manustada (koos toiduga) 1 tund pärast või enam kui 2 tundi enne didanosini.
<b>Proteaasi inhibiitorid</b>		
Ritonaviiri 500 mg ühekordne annus (nelfinaviir 750 mg 3x päevas 6 päeva jooksul)	Ritonaviiri AUC ↔ Ritonaviiri Cmax ↔	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta
Ritonaviir 500 mg 2x päevas, 3 annust (nelfinaviiri 750 mg ühekordne annus)	Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Ritonaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta
Ritonaviir 100 mg või 200 mg 2x päevas (nelfinaviir 1250 mg 2x päevas hommikune manustamine)	Nelfinaviiri AUC ↑ 152%	
Ritonaviir 100 mg või 200 mg 2x päevas (nelfinaviir 1250 mg 2x päevas õhtune manustamine)	Ritonaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 20% M8 metaboliidi AUC ↑ 74%	Puudusid olulised erinevused ritonaviiri väikeste annuste (100 mg või 200 mg 2x päevas) toime vahel nelfinaviiri ja M8 AUC väärtustele. Nende leidude kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud.
Ritonaviir 100 mg või 200 mg 2x päevas (nelfinaviir 1250 mg 2x päevas õhtune manustamine)	Ritonaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 39% M8 metaboliidi AUC ↑ 86%	
Indinaviiri 800 mg ühekordne annus (nelfinaviir 750 mg 3x päevas 7 päeva jooksul)	Indinaviiri AUC ↑ 51% Indinaviiri Cmax ↔	Indinaviiri + nelfinaviiri kombinatsiooni ohutus ei ole kindlaks tehtud
Indinaviir 800 mg iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul (nelfinaviir 750 mg ühekordne annus)	Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Indinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 83%	
Sakvinaviiri 1200 mg ühekordne annus (nelfinaviir 750 mg 3x päevas 4 päeva jooksul)	Sakvinaviiri AUC ↑ 392% Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud	
Sakvinaviir 1200 mg 3x päevas (nelfinaviiri 750 mg ühekordne annus)	Sakvinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↑ 30%	
Amprenaviir 800 mg 3x päevas (nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Amprenaviiri AUC ↔ Amprenaviiri Cmin ↑ 189% Nelfinaviiri AUC ↔	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringsu kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Efavirensi AUC ↔ Nelfinaviiri AUC ↓ 20%	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta
Delavirdiin 400 mg 3x päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Delavirdiini AUC ↓ 31% Nelfinaviiri AUC ↑ 107%	Kombinatsiooni ohutus ei ole kindlaks tehtud: kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav
Nevirapiin		Kui nevirapiini manustatakse koos nelfinaviiriga, ei ole vaja annust muuta.
<b>Infektsioonivastased ravimid</b>		
Rifabutiin 300 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Rifabutiini AUC ↑ 207% Nelfinaviiri AUC ↓ 32%	Kui nelfinaviiri annuses 750 mg 3x päevas või 1250 mg 2x päevas manustatakse koos rifabutiiniga, on vajalik rifabutiini annuse vähendamine 150 mg-ni üks kord päevas.
Rifabutiin 150 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 750 mg 3x päevas)	Rifabutiini AUC ↑ 83% Nelfinaviiri AUC ↓ 23%	Kui nelfinaviiri annuses 750 mg 3x päevas või 1250 mg 2x päevas manustatakse koos rifabutiiniga, on vajalik rifabutiini annuse vähendamine 150 mg-ni üks kord päevas.
Rifampitsiin 600 mg üks kord päevas 7 päeva jooksul (Nelfinaviir 750 mg iga 8 tunni järel 5...6 päeva jooksul)	Rifampitsiini kontsentratsioon ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↓ 82%	Rifampitsiini ja nelfinaviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud
Ketokonasool	Ketokonasooli kontsentratsioon ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↓ 35%	Nelfinaviiri manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitori ketokonasooliga suurenes nelfinaviiri plasma AUC 35%. Seda muutust ei peeta kliiniliselt oluliseks ning ketokonasooli ja nelfinaviiri koosmanustamisel ei ole vaja annuseid muuta.
<b>Suukaudsed kontratseptiivid</b>		
17 α-etiinüülöstradiool 35 µg üks kord päevas 15 päeva jooksul (Nelfinaviir 750 mg iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul)	Etinüülöstradiooli AUC ↓ 47% Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud	Etinüülöstradiooli sisaldavaid kontratseptiive ei tohi manustada koos nelfinaviiriga. Kaaluda tuleb teiste rasestumisvastaste vahendite kasutamist.
Noretindroon 0,4 mg üks kord päevas 15 päeva jooksul (Nelfinaviir 750 mg iga 8 tunni järel 7 päeva jooksul)	Noretindrooni AUC ↓ 18% Nelfinaviiri kontsentratsiooni ei mõõdetud	Noretindrooni sisaldavaid kontratseptiive ei tohi manustada koos nelfinaviiriga. Kaaluda tuleb teiste rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uurings kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)</b>		
		Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada müopaatiat (sh rabdomüolüüsi), ei soovitata nende ravimite kombineerimist nelfinaviiriga.
Simvastatiin või lovastatiin (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas)	Simvastatiini AUC ↑ 505% Nelfinaviiri AUC ↔ kontsentratsiooni ei mõõdetud	Simvastatiini või lovastatiini ja nelfinaviiri kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav (vastunäidustus).
Atorvastatiin 10 mg üks kord päevas (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas)	Atorvastatiini AUC ↑ 74% Nelfinaviiri AUC kontsentratsiooni ei mõõdetud	Atorvastatiini metabolism sõltub vähem isoensüümist CYP3A4. Nelfinaviiriga koosmanustamisel tuleb kasutada võrdne kogus väikest atorvastatiini annust.
Pravastatiin, fluvastatiin, rosuvastatiin		Pravastatiini, fluvastatiini metabolism sõltu isoensüümist CYP3A4 ja koostoimeid nelfinaviiriga ei ole oodata. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga kombinatsioonis nelfinaviiriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini. Rosuvastatiini võib kasutada koos nelfinaviiriga kuid patsiente tuleb jälgida.
<b>Antikonvulsandid</b>		
Fenütoiin 300 mg üks kord päevas 7 päeva jooksul (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas 14 päeva jooksul)	Fenütoiini AUC ↓ 29% Vaba fenütoiin ↓ 28%	Nelfinaviiri annust ei ole vaja kohandada. Nelfinaviir võib põhjustada fenütoiini AUC vähenemist, mistõttu tuleb nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel jälgida fenütoiini kontsentratsiooni.
<b>Prootonpumba inhibiitorid</b>		
Omeprasool 20 mg 2x päevas 4 päeva jooksul, manustatuna 30 minutit enne nelfinaviiri (Nelfinaviir 1250 mg 2x päevas 4 päeva jooksul)	Omeprasooli kontsentratsiooni ei mõõdetud Nelfinaviiri AUC ↓ 36% Nelfinaviiri Cmax ↓ 37% Nelfinaviiri Cmin ↓ 39% M8 metaboliidi AUC ↓ 92% M8 metaboliidi Cmax ↓ 89% M8 metaboliidi Cmin ↓ 75%	Omeprasooli ei tohi manustada koos nelfinaviiriga. Nelfinaviiri imendumine võib väheneda juhtudel, kus mao pH on sõltumata põhjusest suurenenud. Nelfinaviiri ja omeprasooli samaaegne manustamine võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni ja seetõttu on koosmanustamine vastunäidustatud. Nelfinaviiri manustamisel koos teiste prootonpumba inhibiitoritega peab olema ettevaatlik.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Rahustid/anksiolüütikumid</b>		
Midasolaam	Nelfinaviiri ja bensodiasepiini koostoimete kohta ei ole uuringuid läbi viidud.	Midasolaam metaboliseerub ulatuslikul määral CYP3A4 kaudu. Nelfinaviiriga samaaegsel kasutamisel võib selle bensodiasepiini kontsentratsioon tunduvalt suurened. Tuginedes teiste CYP3A4 inhibiitorite andmetele on midasolaami plasmakontsentratsioon ravimi suukaudsel manustamisel eeldatavasti oluliselt suurem. Seetõttu ei tohi nelfinaviiri manustada samaaegselt suukaudse midasolaami ja kui nelfinaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi või sarnase olukorras, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
<b>H1-retseptorite blokaatorid, 5-HT agonistid</b>		
Terfenadiin, astemisool, tsisapriid	Nelfinaviiri toime suureneb terfenadiini plasmakontsentratsioon. Sarnased koostõmmed on tõenäolised ka astemisooli ja tsisapriidi puhul.	Nelfinaviiri ei tohi manustada koos terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga, sest tekkida võivad tõsised ja/või eluohtlikud südame rütmihäired.
<b>Endoteeliini retseptorite antagonistid</b>		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurened bosentaani plasmakontsentratsioon.	Nelfinaviiriga samaaegsel manustamisel tuleb jälgida, kuidas patsient bosentaani talub.
<b>Analgeetikumid</b>		
Metadoon 80 mg + 21 mg üks kord päevas > 1 kuu vältel (Nelfinaviiri 1250 mg 2x päevas 8 päeva jooksul)	Metadooni AUC ↓47%	Selles uuringus ei tekkinud ühelgi uuritavaal võõrutusnähtusid, kuid farmakokineetika muutuste tõttu on oodata, et mõnedel seda kombinatsiooni saanud patsientidel võivad tekkida võõrutusnähud ja nad vajavad metadooni annuse suurendamist. Koos nelfinaviiriga manustamisel võib metadooni AUC väheneda, seetõttu võib nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel olla vaja suurendada metadooni annust.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b><i>Inhaleeritav/nasaalne steroidhormoon</i></b>		
Flutikasoon	↑ Flutikasoon	Flutikasoonpropionaadi ja VIRACEPT'i samaaegsel kasutamisel võib suurenedada flutikasoonpropionaadi plasmakontsentratsioon. Kasutada ettevaatusega. Kaaluda flutikasoonpropionaadi asemel alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei metaboliseeru CYP3A4 vahendusel (nt beklometasoon), eriti pikaajalise ravi puhul.
<b><i>Antidepressandid</i></b>		
Trasodoon	↑ Trasodoon	Trasodooni ja VIRACEPT'i samaaegsel kasutamisel võib suurenedada trasodooni plasmakontsentratsioon. Selle kombinatsiooni kasutamisel peab olema ettevaatlik ning kaaluma trasodooni väiksema annuse manustamist.
<b><i>PDE-5 inhibiitorid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks</i></b>		
Tadalafiil	Ei ole uuritud. Tadalafiili ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada tadalafiili plasmakontsentratsioon.	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava tadalafiili ja VIRACEPT'i koosmanustamine ei ole soovitatav.
Sildenafil	Ei ole uuritud. Sildenafil ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada sildenafili plasmakontsentratsioon.	Sildenafil ja VIRACEPT'i koosmanustamine on vastunäidustatud (vt vastunäidustused).
<b><i>PDE-5 inhibiitorid erektsioonihäirete raviks</i></b>		
Tadalafiil	Ei ole uuritud. Tadalafiili ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada tadalafiili plasmakontsentratsioon.	Jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud tadalafiili ekspositsiooni suurenemisega.
Sildenafil	Ei ole uuritud. Sildenafil ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada sildenafili plasmakontsentratsioon.	Sildenafil algannuses mitte üle 25 mg 48 tunni jooksul. Jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud sildenafili ekspositsiooni suurenemisega.
Vardenafiil	Ei ole uuritud. Vardenafiili ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suurenedada vardenafiili plasmakontsentratsioon.	Jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud vardenafiili ekspositsiooni suurenemisega.

Ravimpreparaat terapeutilise rühma järgi (uuringus kasutatud nelfinaviiri annus)	Toime ravimisisaldusele % muutus	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>Podagra ravim</b>		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini ja nelfinaviiri samaaegsel kasutamisel võib suureneda kolhitsiini plasmakontsentratsioon.	Kui ravi nelfinaviiriga on vajalik, soovitatakse normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiini ravi katkestada. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei tohi kolhitsiini koos nelfinaviiriga manustada (vt lõik 4.4).
<b>Taimsed preparaadid</b>		
Naistepunaürt	Naistepunaürti ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisaldava taimse preparaadi samaaegsel kasutamisel võib väheneda nelfinaviiri plasmakontsentratsioon. See on tingitud ravimeid metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude indutseerimisest naistepuna poolt.	Naistepunaürti sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada koos nelfinaviiriga. Kui patsient juba kasutab naistepuna, tuleb selle võtmise lõpetada, kontrollida viiruse hulka ning võimalusel nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni. Naistepuna kasutamise lõpetamisel võib nelfinaviiri plasmakontsentratsioon suureneda ning nelfinaviiri annus võib vajada korrigeerimist. Naistepuna indutseeriva toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast selle manustamise lõpetamist.

↑ näitab suurenemist, ↓ näitab vähenemist, ↔ näitab minimaalset muutust (< 10%).

#### 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud rottidel raviga seotud kõrvaltoimeid annuste manustamisel, millega saavutati kliinilise annusega võrreldav süsteemne kontsentratsioon. Kliinilised andmed rasedate kohta on piiratud. VIRACEPT'i tohib raseduse ajal manustada ainult juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

HIV-infektsiooniga naistel ei ole mitte mingil juhul soovitatav last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet. Uuringud lakteerivate rottidega näitasid, et nelfinaviir eritub rinnapiima. Inimeste rinnapiima eritumisest andmed puuduvad. Emasid tuleb juhendada, et VIRACEPT-ravi ajal on vaja rinnaga toitmise lõpetada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VIRACEPT ei oma või omab väga vähest toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

VIRACEPT 250 mg tablettide ohutust uuriti enam kui 1300 patsiendiga läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Enamik nendes uuringutes osalenud patsientidest said kas 750 mg kolm korda päevas monoterapiiana või kombinatsioonis nukleosiidide analoogidega või 1250 mg kaks korda päevas kombinatsioonis nukleosiidide analoogidega. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed, mille puhul esines vähemalt võimalik seos nelfinaviiriga, olid järgmised: kõhulahtisus, iiveldus ja lööve. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.



Nelfinaviiri kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Kokkuvõtte kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetest on esitatud tabelis 2. See hõlmab ka märkimisväärseid laboratoorseid kõrvalekaldeid, mida on täheldatud nelfinaviiri puhul (48. nädalal).

**Tabel 2: II ja III faasi uuringutes täheldatud kõrvaltoimete ja märkimisväärsete laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedused. (Väga sage ( $\geq 10\%$ ); sage ( $\geq 1\%$  ja  $< 10\%$ ))**

<b>Organsüsteem</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	
<b>Kõrvaltoime esinemissagedus</b>	Raskusastmed 3&4	Kõik raskusastmed
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage		Kõhulahtisus
Sage		Iiveldus, kõhupuhitus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Sage		Lööve
<i>Uuringud</i>		
Sage		Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, neutropeenia, vere kreatiinfosfokmaasi aktiivsuse suurenemine, neutrofiilide arvu langus

#### Lapsed ja vastündinud:

Laste ravi uuringutes (uuringud 524, 556, PACTG 377/725 ja PENTA-7) on nelfinaviiri saanud kokku umbes 400 patsienti kuni 96 nädala vältel. Laste kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete profiil oli sarnane täiskasvanute omale. Kõhulahtisus oli lastel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime. Neutropeenia/leukopeenia oli kõige sagedamini täheldatud laboratoorne kõrvalekalle. Nende uuringute jooksul katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi kokku vähem kui 13% patsientidest.

#### Turustamisjärgne kogemus nelfinaviiriga

Turustamisjärgselt on saadud spontaansed teateid tõsistest ja mittetõsistest kõrvaltoimetest (kus nelfinaviiri manustati ainsa proteaasi inhibiitorina või kombinatsioonis muu retroviirusevastase raviga), mida ei ole loetletud tabelis 4.8 ja mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost nelfinaviiriga. Need on loetletud allpool. Kuna need andmed on saadud spontaansete teadete põhjal, on kõrvaltoimete esinemissagedus kinnitamata.

#### Immuunsüsteemi häired:

*Aeg-ajalt ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* ülitundlikkus, sh bronhospasm, palavik, sügelus, näoturse ja makulopapuloosne lööve või bulloosne dermatiit.

#### Ainevahetus- ja toitumishäired:

*Aeg-ajalt - harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ):* kombineeritud retroviirusevastast ravi on HIV patsientidel seostatud keha rasva ümberjaotumisega (omandatud lipodüstroofia), sh perifeerse ja näopiirkonna nahaaluse rasvkoe kadumine, intraabdominaalse ja vistseraalse rasvahulga suurenemine, annanäärmete hüpertroofia ja rasva kogunemine dorsotservikaalselt (lipohüpertroofia „härja turi“).

*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* suhkurtõve teke või olemasoleva suhkurtõve süvenemine.

#### Seedetrakti häired:

*Aeg-ajalt ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* oksendamine; pankreatiit/amülaasi aktiivsuse suurenemine.

*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* kõhupuhitus.

#### Maksa ja sapiteede häired:

*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* hepatiit, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine ja ikterus, kui nelfinaviiri kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* proteaasi inhibiitorite kasutamisel, eriti kombinatsioonis nukleosiidi analoogidega, on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgia, müosiiti ja rhabdomyolüüsi.

#### Vaskulaarsed häired:

*Harv ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* spontaansete verejooksude sagenemine hemofiiliaga patsientidel.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

*Väga harv ( $\leq 0,01\%$ ), sealhulgas üksikjuhud:* multiformne erüteem.

#### Lapsed:

Ravimi müügiletuleku järgselt on kirjeldatud täiendavaid kõrvaltoimeid, mis on loetletud allpool. Kuna need andmed on saadud spontaansete teadete põhjal, on kõrvaltoimete esinemissagedus teadmata: hüpertriglütserideemia, aneemia, vere piimhappesisalduse suurenemine ja kopsupõletik.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtuntud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Kombineeritud retroviirusevastane ravi on seotud ka ainevahetushäiretega, nagu triglütseriidide sisalduse suurenemine veres, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, insuliinresistentsus, hüperglükeemia ja hüperlakteemia. Esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

## **4.9 Üleannustamine**

VIRACEPT'i ägeda üleannustamise kogemused inimestel on piiratud. Nelfinaviiri üleannustamise raviks puudub spetsiifiline antidoot. Vajaduse korral võib imendumata nelfinaviiri elimineerimiseks kutsuda esile oksendamise või maha maoloputuse. Imendumata nelfinaviiri kõrvaldamiseks võib samuti kasutada aktiivsütt. Kuna nelfinaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole ta tõenäoliselt organismist dialüüsi ja olulisel määral eemaldatav.

Nelfinaviiri üleannustamine võib teoreetiliselt pikendada QT-intervalli EKG uuringul (vt ka lõik 5.3). Vajalik on ravimi üleannustanud patsiendi jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: otsese toimega viirusevastased ained, ATC-kood: J05AE04

Toimemehhanism: HIV proteaas on ensüüm, mis on vajalik viiruse polüproteiini prekursori proteolüütiliseks lahknemiseks individuaalseteks proteiinideks, mis esinevad infektsioossetes HIV-s. Nende viiruslike polüproteiinide lahknemine on vajalik infektsioosse viiruse küpsemiseks. Nelfinaviir seondub pöördvalt HIV proteaasi aktiivse seondumiskohaga ja vältib polüproteiinide lahknemist, mis viib ebaküpsete mitte-infektsioossete viiruseosakeste moodustumiseni.

Viirusevastane toime in vitro: nelfinaviiri viirusevastast aktiivsust näidati *in vitro* nii ägeda kui ka kroonilise HIV infektsiooni korral lümfoblastoidsetel rakuliinidel, perifeerse vere lümfotsüütidel ja monotsüütidel/makrofaagidel. Nelfinaviir osutus aktiivseks mitmete laboratoorsete tüvede ja kliiniliselt isoleeritud HIV-1 ja HIV-2 tüve ROD suhtes. Nelfinaviiri EC<sub>95</sub> (95% efektiivne kontsentratsioon) oli 7...111 nM (keskmiselt 58 nM). Koos pöördtranskriptaasi inhibiitorite zidovudiini (ZDV), lamivudiini (3TC), didanosini (ddI), zaltsitabiini (ddC) ja stavudiiniga (d4T) omas nelfinaviir HIV vastast aditiivset kuni sünergistlikku toimet. Tsütotoksilisus ei suurenenud.

Resistentsus: viiruse resistentsus nelfinaviiri suhtes võib tekkida viiruse proteaasi mutatsioonide tõttu aminohapete positsioonides 30, 88 ja 90.

In vitro: *in vitro* on saadud nelfinaviiri suhtes langenud tundlikkusega HIV isolaate. Valitud patsientidel, kes said ravi ainult nelfinaviiriga või nelfinaviiri ja pöördtranskriptaasi inhibiitoriga, jälgiti 8...82-nädalases kliinilises uuringus fenotüübi (n=19) ja genotüübi (n=195, 157 olid hinnatavad) muutuste osas. Rohkem kui 10%-l hinnatavate isolaatidega patsientidest tehti kindlaks üks või enam viiruse proteaasi mutatsiooni aminohapete asetustel 30, 35, 36, 46, 71, 77 ja 88. Nii kliiniliste isolaatide fenotüüpse kui ka genotüüpse analüüsi läbinud 19 patsiendist üheksal täheldati *in vitro* tundlikkuse langust (5...93 korda) nelfinaviiri suhtes. Kõigilt üheksalt patsiendilt saadud isolaatides tehti kindlaks üks või enam mutatsiooni viiruse proteaasi geenis. Kõige sagedasemal mutatsiooni kohaks tundus olevat aminohappe asetustel 30.

Ristresistentsus in vitro: viielt patsiendilt nelfinaviir-ravi ajal saadud HIV isolaatide *in vitro* tundlikkus nelfinaviiri suhtes oli langenud 5...93 korda võrreldes algsete isolaatidega, kuid ei näidanud *in vitro* mingeid muutusi tundlikkuse osas sakvinaaviirile, ritonaviirile, indinaviirile või amprenaviirile. Vastupidiselt sellele oli ritonaviir-ravi järgselt kuuel kliinilisel isolaadil seitsmest langenud *in vitro* tundlikkus ritonaviiri suhtes 8...113 korda võrreldes algväärtusega, millele lisaks esines ka *in vitro* tundlikkuse langus nelfinaviiri suhtes (5...40 korda). Sakvinaaviiri saanud patsiendilt pärit HIV isolaadi tundlikkus sakvinaaviiri suhtes oli langenud 7 korda. Kuna tundlikkuse langust nelfinaviiri suhtes ei täheldatud. Ristresistentsus nelfinaviiri ja pöörd-transkriptaasi inhibiitorite vahel ei ole tõenäoline, kuna ensüümide toimekohad on erinevad. Zidovudiini, lamivudiini või nevirapiini suhtes langenud tundlikkusega kliinilised isolaadid (n=5) jäädud täielikult tundlikuks nelfinaviiri suhtes *in vitro*.

In vivo: nelfinaviiri monoterapiat või nelfinaviiri kombinatsioonis zidovudiini ja lamivudiini või stavudiiniga saanud patsientidel oli 0,30 N mutatsiooni üldine esinemissagedus hinnatavate isolaatide (n=157) viiruse proteaasides 54,8%. Teiste primaarse PI resistentsusega seotud mutatsioonide üldine esinemissagedus oli 9,6% (L90M asendused); 48, 82 ja 84 asetustel asendusi ei täheldatud.

Kliinilise farmakodünaamika andmed: ravi ainult nelfinaviiriga või kombinatsioonis teiste viirusevastaste ravimitega vahendas HIV-1 seropositiivsetel patsientidel viiruse hulka ja suurendas CD4 rakkude arvu. Nelfinaviiri monoterapiat korral oli HIV RNA supressioon vähem väljendunud ning lühemaajalised. Nelfinaviiri (monoterapiat või kombinatsioonis teiste viirusevastaste ravimitega) toimeid haiguse aktiivsuse bioloogilistele markeritele, CD4 rakkude arvule ja viiruse RNA-le uuriti mitmes uuringus HIV-1 infektsiooniga patsientidel.

VIPAC-EPI 250 mg tablettide kaks ja kolm korda päevas manustamise efektiivsust on võrreldud varem proteaasi inhibiitoreid mittesaanud patsientidel. Randomiseeritud avatud uuring võrdles nelfinaviir 1250 mg kaks korda päevas ja nelfinaviir 750 mg kolm korda päevas poolt esile kutsutud HIV RNA supressiooni proteaasi inhibiitoreid varem mitte kasutanud patsientidel, kes said ka stavudiini (30...40 mg kaks korda päevas) ja lamivudiini (150 mg kaks korda päevas).

<b>Patsientide osakaal, kelle HIV RNA oli 48. nädalal alla LOQ (sensitiivsed ja ultrasensitiivsed testid)</b>				
<b>Test</b>	<b>Analüüs</b>	<b>Viracept 2 x p (%)</b>	<b>Viracept 3 x p (%)</b>	<b>95% CI</b>
<b>Sensitiivne</b>	Vaadeldud andmed	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)
<b>Ultrasensitiivne</b>	Vaadeldud andmed	114/164 (70%)	125/169 (74%)	(-14, + 5)
	LOCF	121/200 (61%)	136/206 (66%)	(-15, + 4)
	ITT (NC=F)	114/200 (57%)	125/206 (61%)	(-13, + 6)

LOCF = last observation carried forward; viimane edasi kantud vaatlus

ITT = Intention to treat; ravi eesmärgil

NC = F: non-completers = failures; katkestajad = tõrked

Kaks korda päevas ravimi manustamisel saavutati oluliselt kõrgemad nelfinaviiri plasmakontsentratsioonid võrreldes kolm korda päevas manustamisega. Teiste farmakokineetiliste näitajate osas täheldati väikesi ja statistiliselt mitteolulisi erinevusi, mille järgi ei olnud üks raviskeem eelistatum võrreldes teisega. Kuigi peamiselt retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidega teostatud uuringu 542 põhjal ei esinenud kahe raviskeemi vahel statistiliselt olulisi erinevusi tõhususe osas, pole nende leidude tähtsus retroviirusevastast ravi saanud patsientidel teada.

Uuringus, kus osales 297 HIV-1 seropositiivset patsienti, kellele manustati zidovudiini+lamivudiini+nelfinaviiri (2 erinevas annuses) või ainult zidovudiini+lamivudiini, oli CD4 rakkude algnäitaja 288 rakku/mm<sup>3</sup> ja plasmas HIV RNA keskmisel 5,21 log<sup>10</sup> koopiat/ml (160 394 koopiat/ml). PCR meetodil (<400 koopiat/ml) määratelt oli 24ndal ravinädalal HIV RNA plasmas keskmiselt vähenenud 2,33 log<sup>10</sup> patsientidel, kes said kombinatsioonravi koos nelfinaviiriga (750 mg kolm korda ööpäevas) võrreldes patsientidega, kes said zidovudiini+lamivudiini (1,34 log<sup>10</sup>). 24ndal ravinädalal oli patsientide protsent, kes said zidovudiini+lamivudiini+nelfinaviiri (750 mg kolm korda ööpäevas) või ainult zidovudiini+lamivudiini, kellel HIV RNA tase ei olnud enam määratav (<400 koopiat/ml), vastavalt 81% ja 8%. Nelfinaviiri (750 mg kolm korda ööpäevas)+zidovudiini+lamivudiini või zidovudiini+lamivudiini manustamisel oli CD4 rakkude keskmine arv 24ndal nädalal suurenenud vastavalt 150 rakku/mm<sup>3</sup> ja 95 rakku/mm<sup>3</sup>. 48ndal nädalal ei olnud HIV RNA tase määratav (<400 koopiat/ml) 75% patsientidest, kes said raviks nelfinaviiri (750 mg kolm korda ööpäevas)+zidovudiini+lamivudiini; 48ndaks nädalaks oli selles grupis CD4 rakkude arv suurenenud enam kui 108 rakku/mm<sup>3</sup>.

Kaks korda päevas või kolm korda päevas annustamise võrdlusel ei leitud uuringugruppide vahel olulisi erinevusi ravimi ohutuses ja taluvuses ning võrdset esines ka erineva tugevusega kõrvaltoimeid, sõltumatult kasutatud annusest.

Peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate HIV-1 proteaasi inhibiitorite sisaldus plasmas võib suureneeda, kui samaaegselt manustatakse väikeses annuses ritonaviiri, mis on selle metabolismi inhibiitor. Raviskeemid mitmete proteaasi inhibiitoritega, mille kasutamisel võib ilmned vastav koostoime, võivad ette väikeses annuses ritonaviiri samaaegset manustamist, et suurendada nende ravimite sisaldust plasmas ja muuta optimaalseks viirusevastane toime. Peamiselt CYP2C19 ja vaid osaliselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruva nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni ei mõjuta olulisel määral ritonaviiriga koosmanustamine ja seetõttu ei ole vaja nelfinaviiriga samaaegselt manustada väikeses annuses ritonaviiri. Kaks uuringut on võrrelnud nelfinaviiri (ilma ritonaviirita) ja ritonaviiri + proteaasi inhibiitorite ohutust ja efektiivsust, kui neid kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Uuring M98-863 on randomiseeritud topeltpime uuring, milles 653 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsienti said kas lopinaviiri/ritonaviiri (400/100 mg kaks korda päevas, n=326) või nelfinaviiri (750 mg kolm korda päevas, n=327), millele lisaks manustati mõlemal juhul lamivudiini (150 mg kaks korda päevas) ja stavudiini (40 mg kaks korda päevas). Keskmine HIV-1 RNA algtase oli 4,98 log<sup>10</sup> koopiat/ml ja 5,01 log<sup>10</sup> koopiat/ml vastavalt nelfinaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri ravigruppides. Keskmine esialgne CD4+ rakkude arv oli mõlemas grupis 232 rakku/mm<sup>3</sup>. 48. nädalal oli 63% nelfinaviiri ja 75% lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidest HIV-1 RNA tase < 400 log<sup>10</sup>

koopiat/ml, samas kui 52% nelfinaviiri ja 67% lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidest oli HIV-1 RNA tase  $< 50 \log^{10}$  koopiat/ml (ravikavatsuse alusel teostatud analüüs, puuduv = ebaefektiivne). 48. nädalal oli CD4+ rakkude arvu keskmine suurenemine algväärtusest  $195 \text{ rakku/mm}^3$  ja  $207 \text{ rakku/mm}^3$  vastavalt nelfinaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri gruppides. 48 ravinädala vältel oli statistiliselt oluliselt suuremal hulgal lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidel HIV-1 RNA tase  $< 50$  koopiat/ml võrreldes nelfinaviiri saanutega.

Uuring APV3002 on randomiseeritud avatud uuring, milles 649 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud kaugelearenenud HIV-1 infektsiooniga patsienti said kas fosamprenaviiri/ritonaviiri ( $1400 \text{ mg}/200 \text{ mg}$  päevas,  $n=322$ ) või nelfinaviiri ( $1250 \text{ mg}$  kaks korda päevas,  $n=327$ ), millele lisaks manustati lamivudiini ( $150 \text{ mg}$  kaks korda päevas) ja abakaviiri ( $300 \text{ mg}$  kaks korda päevas). Mõlemas ravigrupis oli keskmine HIV-1 RNA algase  $4,8 \log^{10}$  koopiat/ml. Keskmine esialgne CD4+ rakkude arv oli  $177$  ja  $166 \times 10^6$  rakku/l vastavalt nelfinaviiri ja fosamprenaviiri/ritonaviiri gruppides. 48. nädalal oli 68% nelfinaviiriga ja 69% fosamprenaviiri/ritonaviiriga ravitud patsientidest HIV-1 RNA tase  $< 400 \log^{10}$  koopiat/ml, kusjuures 53% nelfinaviiri ja 55% fosamprenaviiri/ritonaviiri grupi patsientidest oli HIV-1 RNA tase  $< 50 \log^{10}$  koopiat/ml (ravikavatsuse alusel teostatud analüüs, tagasilöögiefekt/ravi katkestamine = ebaefektiivne). CD4+ rakkude arvu keskmine suurenemine 48 nädala jooksul oli  $207 \text{ rakku/mm}^3$  nelfinaviiri ja  $203 \text{ rakku/mm}^3$  fosamprenaviiri/ritonaviiri puhul. Viroloogiline ravivastus puudus rohkematel nelfinaviiri kui fosamprenaviiri/ritonaviiri grupi patsientidel (17% vs 7%). Ravist tingitud resistentsust nukleosiid-pöördtranskriptasi inhibiitorite suhtes esines oluliselt harvem fosamprenaviiri/ritonaviiri kui nelfinaviiri puhul (13% vs 57%;  $p<0,001$ ).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Nelfinaviiri farmakokineetilisi omadusi uuriti tervetel vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel. Tervete vabatahtlike ja HIV-infektsiooniga patsientide vahel ei leitud olulisi erinevusi.

*Imendumine:* annuste 500 kuni 750 mg (kaks kuni kolm 250 mg tabletti) ühekordsel või korduval manustamisel koos toiduga saavutati nelfinaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas üldjuhul 2...4 tunniga.

Annuse 750 mg korduval manustamisel iga 8 tunni järel 28 päeva (püsiseisund) olid saavutatud maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{\max}$ ) keskmiselt  $3-4 \mu\text{g/ml}$  ja plasmakontsentratsioonid enne järgmise annuse võtmist ( $C_{\text{trough}}$ ) olid  $1,3 \mu\text{g/ml}$ . Annuse ühekordsel võtmisel täheldati nelfinaviiri plasmakontsentratsioonide proportsionaalselt suuremat tõusu võrreldes võetud annusega; seda ei täheldatud aga annuste korduval võtmisel.

Farmakokineetika uuringus HIV-positiivsetel patsientidel võrreldi  $1250 \text{ mg}$  (kaks korda päevas) ja  $750 \text{ mg}$  (kolm korda päevas) annuste korduvat manustamist 28 päeva jooksul. Kaks korda päevas nelfinaviiri manustanud patsientidel ( $n=10$ ) oli nelfinaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas  $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$  ning hommikune ja õhtune minimaalne (järgmise annuse manustamisele eelnev) kontsentratsioon vastavalt  $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$  ja  $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ . Kolm korda päevas nelfinaviiri manustanud patsientidel ( $n=11$ ) oli nelfinaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas  $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$  ning hommikune ja õhtune minimaalne kontsentratsioon vastavalt  $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$  ja  $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ . Erinevust hommikuse ja pärastlõunase või õhtuse minimaalse kontsentratsiooni vahel erinevate raviskeemide puhul täheldati ka tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ravimit täpsete 8- või 12-tunniste intervallide järel.

Nelfinaviiri farmakokineetika on sarnane nii kaks kui ka kolm korda ööpäevas manustamisel. Patsientidel oli nelfinaviiri  $AUC_{0-24}$  ravimi  $1250 \text{ mg}$  kaks korda päevas manustamisel  $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  ( $n=10$ ) ja  $750 \text{ mg}$  kolm korda päevas manustamisel  $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  ( $n=11$ ). Mõlema raviskeemi puhul jääb ravimi minimaalne sisaldus plasmas kogu annustamisintervalli vältel vähemalt 20 korda kõrgemaks võrreldes keskmise  $IC_{95}$ -ga. Vastavate ravimi tugevuse *in vitro* näitajate ja kliinilise väljendumise kliinilist tähtsust ei ole kindlaks tehtud. Ühekordse annuse manustamise järgselt suurenes nelfinaviiri plasmakontsentratsioon kiiremini kui proportsionaalselt annusega. Seda ei ole täheldatud annuste korduval manustamisel.

VIRACEPT'i absoluutset biosaadavust ei ole määratud.

#### Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Toit suurendab nelfinaviiri ekspositsiooni ja vähendab nelfinaviiri farmakokineetika varieeruvust võrreldes tühja kõhu seisundiga. Ühes uuringus said terved vabatahtlikud VIRACEPT'i 1250 mg ühekordse annuse (5 x 250 mg tabletti) tühja või täis kõhuga (kolm erineva kalori- ja rasvasisaldusega toidukorda). Teises uuringus said terved vabatahtlikud VIRACEPT'i 1250 mg ühekordseid annuseid (5 x 250 mg tabletti) tühja või täis kõhuga (kaks erineva rasvasisaldusega toidukorda). Kahe uuringu tulemuste kokkuvõtte on toodud järgnevalt.

#### **Nelfinaviiri AUC, C<sub>max</sub> ja T<sub>max</sub> suurenemine pärast 1250 mg VIRACEPT'i (5 x 250 mg tabletti) manustamist täis kõhuga võrreldes tühja kõhu seisundiga**

Kcal arv	Rasva %	Uuringus osalenute arv	AUC kordne suurenemine	C <sub>max</sub> kordne suurenemine	T <sub>max</sub> pikenemine (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

#### **Nelfinaviiri AUC, C<sub>max</sub> ja T<sub>max</sub> suurenemine pärast 1250 mg VIRACEPT'i (5 x 250 mg tabletti) manustamist koos madala (20%) ja suure rasvasisaldusega (50%) toiduga võrreldes tühja kõhu seisundiga**

Kcal arv	Rasva %	Uuringus osalenute arv	AUC kordne suurenemine	C <sub>max</sub> kordne suurenemine	T <sub>max</sub> pikenemine (h)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinaviiri ekspositsioon suureneb, kui suurendada koos VIRACEPT'iga manustatava toidu kalori- või rasvasisaldust.

**Jaotumine:** Nelfinaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega (≥ 98%). Nii loomadel kui inimestel on hinnanguline jaotusruumala 2...7 l/kg, mis ületas kogu keha veesisalduse ja näitab nelfinaviiri ulatuslikku tungimist kudedesse.

**Metabolism:** *In vitro* uuringud näitasid, et nelfinaviiri metabolismis osalevad mitmed tsütokroom P450 isovormid, sh CYP3A, CYP2C19/C9 ja CYP2D6. Plasmas sedastati üks põhiline ja mitu ebaolulist oksüdatiivset metaboliiti. Põhilise oksüdatiivse metaboliidi M8 (*tert-butüül*hüdroksünelfinaviiri) viirusevastane aktiivsus *in vitro* on võrdne nelfinaviiri aktiivsusega ning selle moodustumist katalüüsib polümorfne tsütokroom CYP2C19. M8 edasist lammutamist katalüüsib ilmselt CYP3A4. Normaalse CYP2C19 aktiivsusega isikutel moodustab selle metaboliidi kontsentratsioon plasmas umbes 25% kogu nelfinaviiriga seotud plasmakontsentratsioonist. Arvatakse, et CYP2C19 aeglastel metaboliitrijatel või samaaegselt tugevaid CYP2C19 inhibiitoreid saavatel patsientidel (vt lõik 4.5) nelfinaviiri plasmakontsentratsioon suureneb, samal ajal kui *tert-butüül*hüdroksünelfinaviiri sisaldus on väga madal või mittemääratav.

**Eliminatsioon:** suukaudse kliirensi näitajad pärast ühekordset annust (24...33 l/tunnis) ja korduvaid annuseid (26...61 l/tunnis) viitavad keskmisele kuni kõrgele biosaadavusele maksas. Terminaalne poolväärtusaeg plasmas oli tüüpiliselt juhul 3,5...5 tundi. Enamus (87%) suu kaudu manustatud C<sup>14</sup> märgistatud nelfinaviiri 750 mg annusest oli määratav väljaheitest; väljaheite koguradioaktiivsuse moodustas nelfinaviir (22%) ja mitmed oksüdatiivsed metaboliidid (78%). Ainult 1...2% sedastati uriinis, millest peamise osa moodustas muutumatul kujul nelfinaviir.

## Farmakokineetika patsientide erirühmades

### Lapsed:

2...13-aastastel lastel on suukaudselt manustatava nelfinaviiri kliirens umbes 2...3 korda kõrgem kui täiskasvanutel. Esinesid suured interindividuaalsed erinevused. VIRACEPT'i suukaudse pulbri või tablettide manustamisel annuses 25...30 mg/kg kolm korda päevas koos toiduga, oli püsikontsentratsioon plasmas sarnane vastava näitajaga täiskasvanutel, kellele manustati 750 mg kolm korda päevas.

Nelfinaviiri farmakokineetikat on uuritud viies uuringus lastel sünnist kuni 13. eluaastani. Patsiendid said VIRACEPT'i kolm või kaks korda päevas koos toiduga. Järgnevalt on toodud kokkuvõtte annustamisskeemidest ja nendega seotud AUC<sub>24</sub> väärtustest.

### **Nelfinaviiri püsiseisundi AUC<sub>24</sub> kokkuvõtte laste uuringutes**

Protokolli nr	Annustamisskeem <sup>1</sup>	N <sup>2</sup>	Vanus	Koos Viracept'iga kasutatud toit	AUC <sub>24</sub> (mg.h/l) Aritmeetiline keskmine ± SD
AG1343-524	20 (19...28) mg/kg kolm korda päevas	14	2...13 aastat	Pulber koos piimaga, piimaasendaja, pudingu või veega osana kergest einest või tableti võtmine koos kerge einega	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48...60) mg/kg kaks korda päevas	6	3...11 aastat	Koos toiduga	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34...43) mg/kg kolm korda päevas	4	2...9 kuud	Koos piimaga	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55...83) mg/kg kaks korda päevas	12	2...9 kuud	Koos piimaga	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14...56) mg/kg kaks korda päevas	10	6 nädalat	Pulber koos vee, piima, piimaasendaja, sojavalgust valmistatud piimaasendaja, sojapiima või toidulisanditega	44,1 ± 27,4
			1 nädal		45,8 ± 32,1

<sup>1</sup> Protokolli järgi kindlaks määratud annus (tegelik annusevahemik)

<sup>2</sup> N: hinnatavate farmakokineetiliste tulemustega uuringus osalejate arv

Tabletis ei ole toodud C<sub>min</sub> väärtusi, sest neid ei saanud kõikidest uuringutest

Farmakokineetilised andmed on olemas ka 86 patsiendi kohta (vanuses 2...12 aastat), kes said uuringus AG1343-556 VIRACEPT'i annuses 25...35 mg/kg kolm korda päevas. Farmakokineetilised andmed uuringust AG1343-556 olid varieeruvamad kui andmed teistest laste uuringutest; AUC<sub>24</sub> 95% usaldusvahemik oli 9...121 mg.h/l.

Üldiselt on VIRACEPT'i kasutamine lastel seotud ravimi ekspositsiooni suurema varieeruvusega. Suur varieeruvus võib lastel olla tingitud ebakorrapärasest söömisest.

### Eakad patsiendid:

Vanurite kohta andmed puuduvad.

### Maksakahjustus:

Nelfinaviiri korduvate annuste farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega HIV-positiivsetel patsientidel.

Nelfinaviiri 750 mg üksikannuse manustamise järgset farmakokineetikat uuriti maksapuudulikkusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel. Tervete grupiga võrreldes täheldati maksapuudulikkusega patsientide grupis (Child-Turcotte klassid A kuni C) AUC tõusu 49...69% ulatuses. Käesoleva uuringu tulemustele tuginedes ei ole võimalik anda erijuhiseid nelfinaviiri annustamiseks.

Teises uuringus hinnati nelfinaviiri (1250 mg kaks korda päevas 2 nädala jooksul) püsiseisundi farmakokineetikat täiskasvanud HIV-seronegatiivsetel kerge (Child-Pugh A; n=6) või mõõduka (Child-Pugh B; n=6) maksakahjustusega patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga kontrollisikutega ei olnud nelfinaviiri AUC ja  $C_{max}$  oluliselt erinevad kerge maksakahjustusega patsientidel, kuid suurenesid vastavalt 62% ja 22% mõõduka maksakahjustuse korral.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

*In vitro* uuringutes pärsiti inimese südame kloonitud kaaliumikanalite (hERG) talitlust nelfinaviiri ja tema aktiivse metaboliidi M8 kõrgete kontsentratsioonide juures. hERG kanalite talitus pärsiti 20% ulatuses selliste nelfinaviiri ja M8 kontsentratsioonide juures, mis olid vastavalt ligikaudu 4...5 ja 70 korda suuremad inimese keskmisest terapeutilisest tasemest. Vastupidiselt ei täheldatud ühtegi viidet QT-intervalli piknemisele EKG-s, kui sarnaseid annuseid kasutati koertel või südamekoe isolaadil. Nende *in vitro* andmete kliiniline tähtsus ei ole teada. QT-intervalli kestust pikendava toimega preparaatide andmetest lähtuvalt võib hERG kaaliumikanalite pärssimine >20% omada kliinilist tähtsust. Seetõttu tuleks üleannustamise korral arvestada QT-intervalli võimaliku piknemisega (vt lõik 4.9).

Äge ja krooniline toksilisus: ägeda ja kroonilise suukaudse toksilisuse uuringud viidi läbi hiirtel (500 mg/kg ööpäevas), rottidel (kuni 1000 mg/kg ööpäevas) ja ahvidel (kuni 800 mg/kg ööpäevas). Rottidel suurenes maksa kaal ja ilmnes annusest sõltuv kilpnäärme follikulaarsete rakkude hüpertroofia. Ahvidel vähenesid kehakaal ja üldfüüsilised näitajad, lisaks ilmnes seedetrakti toksilisus.

Mutageensus: *in vitro* ja *in vivo* uuringutes koos või ilma metaboolse aktivatsioonita ilmnes, et nelfinaviiril puuduvad mutageenne ja genotoksiline aktiivsus.

Kantserogeensus: kaheaastased nelfinaviirmesülaadi suukaudse kartsinogeensusu uuringud viidi läbi hiirtel ja rottidel. Kuni 1000 mg/kg/päevas manustamine hiirtele ei põhjustanud onkogeense toime ilminguid. Võrreldes kontrollgrupiga suurenes rottidel 1000 mg/kg/päevas manustamisel türoidse follikulaarrakulise adenoomi ja kartsinoomi esinemissagedus. Manustatud süsteemsed ravimikogused olid 3...4 korda suuremad kui inimestele manustatavad terapeutilised annused. 300 mg/kg päevas annustamise tulemusena suurenes türoidsete follikulaarrakuliste adenoomide esinemissagedus. Nelfinaviiri kroonilisel manustamisel rottidele ilmnesid ensüümi induktsioonile vastavad toimed. Erinevalt inimestest esineb rottidel eelsoodumus kilpnäärme kasvujate tekkeks. Olemasolevate andmete põhjal on ebatõenäoline, et nelfinaviir oleks inimestel kartsinogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Iga tablett sisaldab järgmisi abiaineid:

#### *Tableti sisu:*

Kaltsiumsilikaat,

Krospovidoon,

Magneesiumstearaat,

Indigokarmiin (E132) pulbri vormis.



Tableti kate:  
Hüpromelloos,  
Glütserooltriatsetaat.

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

VIRACEPT õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud polüetüleenkattega HDPE lastekindla korgiga suletud kõrgtihedast polüetüleenist plastpurkidesse, mis sisaldavad 270 või 300 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 22. jaanuar 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. jaanuar 2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**LISA II**

- A. TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

## A. TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

### Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

VIRACEPT 50 mg/g suukaudne pulber:

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

VIRACEPT 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

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

Ravimi pakendi infolehel peab olema välja toodud vastava ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

### • MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: ravimi omaduste kokkuvõte, 4.2)

### • TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Ei ole kohaldatav.

### • MUUD TINGIMUSED

#### *Riskijuhtimisplaan*

Müügiloa hoidja kohustub tegema uuringuid ja ravimiohutuse järelevalvega seotud lisategevusi, mis on ära toodud müügiloa taotluse mudelis 1.8.2 esitatud riskijuhtimisplaani (RMP) 30. juuli 2007. a versioonis 1 ja järgnevates CHMP poolt heaks kiidetud riskijuhtimisplaanides.

Vastavalt CHMP juhendile „Inimestel kasutatavate ravimite riskijuhtimissüsteemid“ kohta, tuleb kaasajastatud riskijuhtimisplaan esitada samal ajal järgmise perioodilise ohutusaruandega (POA).

Lisaks tuleb riskijuhtimisplaan esitada

- Kui on uusi andmeid, mis võivad mõjutada olemasolevaid ohutustingimusi, ravimiohutuse järelevalvet või riski minimiseerimisega seotud tegevusi
- 60 päeva jooksul peale olulise eesmärgi saavutamist ravimiohutuse või riski minimiseerimise alal
- Euroopa Raviameti nõudel

PSUR: Müügiloa hoidja esitab perioodilise ohutusandmete kokkuvõtte (PSUR) kord aastas.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTES**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST VÄLISPAKENDILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viracept 50 mg/g suukaudne pulber  
Nelfinaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Pudel sisaldab 144 g suukaudset pulbrit. Suukaudse pulbri iga gramm sisaldab nelfinaviiri süsüaati koguses, mis vastab 50 mg nelfinaviirile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab lisaks magustusainena aspartaami (E951), sahharoospalmitaati, kaaliumit, looduslikke ja kunstlikke aroomiaineid ja teisi koostisosasid. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

144 g suukaudset pulbrit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Suukaudset pulbrit mitte lahustada pudelis

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C  
Hoida originaalpakendis

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/054/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

viracept 50 mg

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST PUDELI ETIKETILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viracept 50 mg/g suukaudne pulber  
Nelfinaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Suukaudse pulbri iga gramm sisaldab 50 mg nelfinaviiri (mesüladina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab lisaks E951, sahharoospalmitaati, kaaliumit.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

144 g

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Suukaudse pulbrit mitte lahustada pudelis

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C  
Hoida originaalpakendis



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

'Logo'

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/054/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST VÄLISPAKENDILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viracept 250 mg kaetud tabletid  
Nelfinaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 292,25 mg nelfinaviirmesülaati, mis vastab 250 mg nelfinaviiri (vaba alusena).

**3. ABIAINED**

Sisaldab lisaks värvainena indigokarmiini (E132) ja teisi koostisosasid.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

270 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi juhendeid

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

Hoida originaalpakendis

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/01/097/054/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

viracept 250 mg

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST PUDELI ETIKETILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viracept 250 mg kaetud tabletid  
Nelfinaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 250 mg nelfinaviiri (mesüladina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

270 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

Hoida originaalpakendis

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

'Logo'

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/01/097/054/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST VÄLISPAKENDILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viracept 250 mg kaetud tabletid  
Nelfinaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 292,25 mg nelfinaviirmesülaati, mis vastab 250 mg nelfinaviiri (vaba alusena).

**3. ABIAINED**

Sisaldab lisaks värvainena indigokarmiini (E132) ja teisi koostisosasid.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

300 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi juhendeid

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KOLBLIKKUSAEG**

Kõik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

Hoida originaalpakendis

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/054/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

viracept 250 mg

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**TEKST PUDELI ETIKETILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viracept 250 mg kaetud tabletid  
Nelfinaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kaetud tablett sisaldab 250 mg nelfinaviiri (mesüladina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

300 kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

Hoida originaalpakendis



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEKASUTAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

'Logo'

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/054/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### VIRACEPT 50 mg/g suukaudne pulber Nelfinaviir

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viracept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viracept'i võtmist
3. Kuidas Viracept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viracept'i säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON VIRACEPT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

#### Mis ravim on Viracept

Viracept sisaldab ravimit nimetusega nelfinaviir, mis on „proteaasi inhibiitor“. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „retroviirusevastasteks“ ravimiteks.

#### Milleks Viracept'i kasutatakse

Viracept'i kasutatakse koos teiste „retroviirusevastaste“ ravimitega, et:

- Toimida inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastu. See aitab vähendada HIV osakeste hulka veres.
- Suurendada teatud vererakkude arvu, mis aitavad võidelda nakkuste vastu. Neid nimetatakse CD4 valgevererakkudeks. HIV-nakkuse korral on nende arv eriti langenud. See võib viia erinevat tüüpi nakkuste tekkeriski suurenemiseni.

Viracept ei ravi HIV-nakkusest terveks. Teil võivad jätkuvalt tekkida HIV-st tingitud nakkused või muud haigused. Ravi Viracept'iga ei peata HIV levikut teistele verega kokkupuutel või seksuaalvahekorras olles. Seetõttu tuleb jätkata vajalike ettevaatusabinõude rakendamist, et vältida Viracept-ravimil viiruse ülekannet teistele.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRACEPT'I VÕTMIST

#### Ärge võtke Viracept'i, kui:

- te olete allergiline nelfinaviiri või Viracept'i mõne koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6 „Lisainfo“).
- te võtate mõnda ravimitest, mis on loetletud lõigus 2: „Võtmine koos teiste ravimitega“, „Ärge võtke Viracept'i“.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ärge Viracept'i võtke.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viracept**

Enne Viracept'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on probleeme neerudega.
- teil on kõrge veresuhkru tase (diabeet e suhkurtõbi).
- teil on harvaesinev perekondlik verehaigus, mida nimetatakse „hemofiiliaks“.
- teil on B- või C-hepatiidist põhjustatud maksahaigus. Arst võib teha teile regulaarselt vereanalüüse.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või kui te ei ole kindel, rääkige enne Viracept'i võtmist oma arsti või apteekriga.

### **Maksahaigusega patsiendid**

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientide ravimisel retroviirusevastaste ravimitega suureneb risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks, mistõttu võib olla vajalik vereanalüüside tegemine maksafunktsiooni kontrollimiseks. Rääkige oma arstile, kui te olete põdenud maksahaigust.

### **Keha rasvkude**

Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutusi rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe kadumist jalgadelt, kätelt ja näopiirkonnast; rasvkoe kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelunditel, rindade suurenemist ja rasvkoelist kühmu kuklal („pühvli küür“). Nende muutuste põhjus ja pikaajaline mõju tervisele on praegu teadmata. Kui märkate keha rasvkoe muutusi, võtke ühendust oma arstiga.

### **Eelnevate infektsioonide nähud**

Mõnedel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmuda eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahha infektsiooninähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti

### **Luuhaigus (osteonekroos)**

Mõnedel kombineeritud retroviirusevastase ravi saavatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse lakkamine). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.

### **Võtmine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Viracept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Viracept'i toimet.

**Arge võtke Viracept'i** ja teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- Ergotamiini derivaadid, näiteks kabergoliin, ergotamiin või lisuriid (Parkinsoni tõve või migreeni ravimid)
- Naistepunaürti sisaldavad taimsed preparaadid (depressiooni raviks või meeleolu tõstmiseks)
- Rifampitsiin (tuberkuloosi (TB) ravim)
- Terfenadiin või astemisool (allergiaravimid)
- Pimosiid (psüühikahäirete ravim)
- Amiodaroon või kinidiin (südame rütmihäirete ravimid)
- Fenobarbitaal või karbamasepiin (epilepsia ravimid)

- Triasolaam või suukaudne midasolaam (ärevuse ja/või unehäirete ravimid)
- Tsisapriid (kõrvetiste või seedetrakti probleemide ravim)
- Omeprasool (seedetrakti haavandtõve ravim)
- Alfusosiin (eesnäärme healoomulise suurenemise ravim)
- Sildenafil (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravim)
- Simvastatiin või lovastatiin (vere kolesteroolitaset langetavad ravimid)

Kui võtate mõnda eelnevalt loetletud ravimitest, siis ärge Viracept'i võtke ja pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui te ei ole kindel, rääkige enne Viracept'i võtmist oma arsti või apteekriga.

**Teavitage oma arsti või apteekrit** sellest, kui võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

- Teised HIV-nakkuse ravimid (nt ritonaviir, indinaviir, sakvinaviir ja delavirdiin, amprenaviir, efavirens või nevirapiin)
- Suukaudsed rasestumisvastased tabletid (antibeebipillid). Viracept võib vähendada tablettide toimet, mistõttu tuleb Viracept'i võtmise ajal kasutada teisi rasestumisvastaseid vahendeid (nt kondoomi).
- Kaltsiumikanali blokaatorid, nt bepridiil (südamehaiguste ravimid)
- Immuunsüsteemi pärssivad ravimid, nt takroliimus ja tsüklosporiin
- Maohappesust vähendavad ravimid, nt lansoprasool
- Flutikasoon (heinapalaviku ravim)
- Fenütoiin (epilepsia ravim)
- Metadoon (uimastisõltuvuse ravim)
- Sildenafil (erektsiooni saavutamiseks või säilitamiseks)
- Tadalafiil (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks või erektsiooni saavutamiseks või säilitamiseks)
- Vardenafiil (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks või erektsiooni saavutamiseks või säilitamiseks)
- Ketokonasool, itrakonasool või flukonasool (seennakkuste ravimid)
- Rifabutiin, erütromütsiin või klaritromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide ravimid)
- Süstitav midasolaam või diasepaam (ärevuse või unehäirete ravimid)
- Fluoksetiin, paroksetiin, imipramiin, amitriptüliin või trasodoon (depressiooniravimid)
- Atorvastatiin või teised statiinid (vere kolesteroolitaset langetavad ravimid)
- Salmeterool (astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks)
- Varfariin (verehüüvete taluvõimaluse vähendamiseks organismis)
- Kolhitsiin (podagrahoogude või Vahemere palaviku raviks)
- Bosentaan (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks)

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või kui te ei ole kindel, pidage enne Viracept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Viracept'i võtmine koos toidu ja joogiga**

Võtke Viracept'i koos toiduga. See aitab organismil ravist maksimaalset kasu saada.

### **Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja rinnaga toitmine**

Kui te olete rase või planeerite rasedust, pidage enne Viracept'i võtmist nõu oma arstiga.

- Viracept'i võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita, sest HIV võib üle kanduda lapsele.
- Viracept võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste tablettide (antibeebipillide) toimet, mistõttu peab Viracept'i võtmise ajal kasutama teisi rasestumisvastaseid vahendeid (näiteks kondoomi).
- Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Viracept ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate või mehhanismidega töötamise võimet.

### **Oluline teave mõningate Viracept'i koostisainete suhtes**

- Ravim sisaldab sahharoosi, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei ole võimeline taluma või seedima teatud suhkruid (teil esineb teatud suhkrute talumatus), rääkige sellest arstile enne ravimi võtmist. Iga annus sisaldab kuni 5,9 milligrammi sahharoosi, millega tuleb arvestada diabeetikute ravimisel.
- Ravim sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga inimestele.
- Ravim on praktiliselt kaaliumivaba, sest sisaldab alla 1 mmol (39 milligrammi) kaaliumi annuse kohta.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või kui te ei ole kindel, pidage enne Viracept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **3. KUIDAS VIRACEPT'I VÕTTA**

Võtke Viracept'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavalised annused on ära toodud allpool. Viracept-ravimist maksimaalse kasu saamiseks järgige tähelepanelikult neid juhiseid.

Viracept'i pulber on mõeldud inimestele, kes ei saa tablette võtta. Viracept'i tablette soovitatakse üldjuhul kasutada täiskasvanutel ja suurematel lastel. Väiksemad lapsed, kes on võimelised tablette võtma, võivad suukaudse pulbri asemel kasutada Viracept'i tablette. Kui soovite võtta tablette suukaudse pulbri asemel, palun lugege Viracept 250 mg tablettide pakendi infolehte. Suukaudset pulbrit tuleb võtta suu kaudu koos toiduga:

#### **Kuidas Viracept'i valmistada**

Ravimi karbis on kaasas kaks mõõtlusikat:

- valge 1-grammine (1 g) lusikas;
- sinine 5-grammine (5 g) lusikas.

Mõõtlusikas tuleb pulbriga täita triiki, eemaldades liigse pulbri teise lusika varre abil (vt allpool olevat pilti).



- Pulbrit võib segada väikese koguse vee, piima, piimaasendaja, sojavalgust valmistatud piimaasendaja, sojapiima, vedelate toidulisandite või pudinguga.
- Kui valmistatud segu ei manustata kohe, võib seda hoida kuni 6 tundi külmkapis.
- Ära segage pulbrit apelsinimahla, õunapüree või teiste happeliste jookide või toiduainetega, sest selle tagajärjel võib tekkida mõru maitse.
- Ära lisage vedelikku pulbrile pudelis.

#### **Ravimi võtmine**

- **Võtke Viracept'i koos toiduga. See aitab organismil ravist maksimaalset kasu saada.**
- Kasutage iga kord ära kogu valmistatud segu. See tagab õige koguse ravimi saamise.
- Võtke kõik annused iga päev õigel kellaajal. See aitab ravimil võimalikult hästi toimida.
- Ära lõpetage ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

## Kui palju ravimit võtta

### Täiskasvanud ja üle 13-aastased lapsed

Viracept'i pulbrit võib võtta kaks või kolm korda päevas koos toiduga. Tavalised annused on toodud tabelis 1.

**Tabel 1**

Annus täiskasvanutele ja üle 13-aastastele lastele			
Kui sageli ravimit võtta	Lusikatäite arv		Kui palju ravimit iga kord võtta (grammides)
	Sinine mõõtlusikas (5 g)	Valge mõõtlusikas (1 g)	
Kaks korda päevas	5	-	25 g
Kolm korda päevas	3	-	15 g

### 3...13-aastased lapsed

3...13-aastastel lastel sõltub Viracept'i pulbri soovitatav annus kehakaalust. Te annate lapsele ravimit kaks või kolm korda päevas koos toiduga.

Erinevad võimalused on toodud eraldi tabelites allpool.

- **Tabel 2:** kui te annate ravimit **kaks korda päevas**, annate iga kord 50...55 mg nelfinaviiri kehakaalu kg kohta.
- **Tabel 3:** kui te annate ravimit **kolm korda päevas**, annate iga kord 25...35 mg nelfinaviiri kehakaalu kg kohta.

**Tabel 2**

3...13-aastastele lastele <b>kaks korda päevas</b> manustatav annus			
Lapse kehakaal	Lusikatäite arv		Kui palju ravimit iga kord anda (grammides)
	Sinine mõõtlusikas (5 g)	Valge mõõtlusikas (1 g)	
7,5...8,5 kg	1	pluss 3	8 g
8,5...10,5 kg	2	-	10 g
10,5...12 kg	2	pluss 2	12 g
12...14 kg	2	pluss 4	14 g
14...16 kg	3	pluss 1	16 g
16...18 kg	3	pluss 3	18 g
18...22 kg	4	pluss 1	21 g
üle 22 kg	5	-	25 g

**Tabel 3**

3...13-aastastele lastele kolm korda päevas manustatav annus			
Lapse kehakaal	Lusikatäite arv		Kui palju ravimit iga kord anda (grammides)
	Sinine mõõtlusikas (5 g)	Valge mõõtlusikas (1 g)	
7,5...8,5 kg	1		5 g
8,5...10,5 kg	1	pluss 1	6 g
10,5...12 kg	1	pluss 2	7 g
12...14 kg	1	pluss 3	8 g
14...16 kg	2		10 g
16...18 kg	2	pluss 1	11 g
18...22 kg	2	pluss 3	13 g
üle 22 kg	3		15 g

#### **Kui te võtate Viracept'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate Viracept'i ettenähtust rohkem, võtke otsekohe ühendust arsti või apteekri või pöörduge lähimasse haiglasse. Võtke ravimi pakend endaga kaasa. Lisaks muudele asjadele võivad Viracept'i väga suured annused põhjustada südame rütmihäireid.

#### **Kui te unustate Viracept'i võtta**

Kui unustate annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub.

- Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Viracept'i võtmise**

Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Võtke kõik annused iga päev õigel kellaajal. See aitab ravimil võimalikult hästi toimida.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Viracept põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmneda järgmised kõrvaltoimed.

#### **Kui te märkate mõnda järgnevalt loetletud kõrvaltoimetest, võtke otsekohe ühendust oma arstiga:**

- **Allergilised reaktsioonid.** Nähtudeks võivad olla hingamisraskus, palavik, sügelus, näo turse ja nahalööbed, mõnikord koos villide tekkega.
- **Suurenenud verejooksuohut, kui teil on hemofiilia.** Kui teil on A või B tüüpi hemofiilia, võivad harvadel juhtudel sageda verejooksud.
- **Luuhaigus (osteonekroos).** Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse lakkamine).
- **Infektsioon.** Mõnedel kaugelearenenud HIV-nakkusega patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmneda eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.



Kui märkate midagi ülalloetletust, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

### **Muud võimalikud kõrvaltoimed, mille puhul tuleb nõu pidada oma arstiga**

Kui teil tekib mõni siin loetletud kõrvaltoimetest või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

#### **Väga sage (rohkem kui ühel inimesel 10st):**

- Kõhulahtisus.

#### **Sage (vähem kui ühel inimesel 10st):**

- Lööve.
- Kõhupuhitus.
- Iiveldus.
- Infektsioonide vastu võitlevate valgevererakkude (neutrofiilide) arvu langus.
- Kõrvalekalded maksa- või lihastalitlust hindavates vereanalüüsides.

#### **Aeg-ajalt (vähem kui ühel inimesel 100st):**

- Oksendamine.
- Kõhunäärme põletik. Nähtudeks on tugev kõhuvalu, mis kiirgub selga.
- Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutus rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe kadumist jalgadelt, käteit ja näopiirkonnast, rasvkoe kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelunditel, rindade suurenemist ja rasvkoelist kühmu kuklal („pühvli küür“). Nende muutuste põhjus ja pikaajaline mõju tervisele on praegu teadmata.

#### **Harv (vähem kui ühel inimesel 1000st):**

- Naha või silmavalgete kollasus. See võib olla maksa põletiku (hepatiidi või ikteruse) tunnuseks.
- Raskekujuline lööve (multiformne erüteem).
- Kõhu turse.
- Kõrge veresuhkru tase (diabeet) või diabeedi süvenemine.
- Harva on kirjeldatud ka lihasevalu, -hellust või -nõrkust, eriti kombinatsioonis retroviirusevastaste proteaasi inhibiitorite ja nukleosiidi analoogidega. Harvadel juhtudel on lihaseprobleemid osutunud tõsisemaks, põhjustades lihaste kahjustumist (rabdomyolüüs).

#### **Muud kirjeldatud kõrvaltoimed:**

- Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada ka piimahappe sisalduse suurenemist veres ja veresuhkru taseme tõusu, hüperlipideemiat (rasvade sisalduse tõus veres) ja resistentsust insuliini suhtes.
- Punavereliblede arvu langus (aneemia).
- Kopsuhaigus (pneumoonia e kopsupõletik).
- Seda ravimit või teisi proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidel on kirjeldatud suhkurtõve juhtusid või veresuhkru taseme tõusu.

#### **Kõrvaltoimed lastel**

Kliinilistes uuringutes on Viracept'i saanud umbes 400 last (vanuses 0...13 aastat). Lastel täheldatud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Lastel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on kõhulahtisus. Kõrvaltoimete tõttu oli ainult harva vaja Viracept'i võtmise lõpetada.

## **5. KUIDAS VIRACEPT'I SÄILITADA**

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Hoida originaalpakendis.
- Pulbrist valmistatud segu võib hoida kuni 6 tundi külmkapis.

## 6. LISAINFO

### Mida Viracept sisaldab

- Viracept'is sisalduv toimeaine on nelfinaviir. Suukaudse pulbri iga gramm sisaldab nelfinaviirmesülaati koguses, mis vastab 50 mg nelfinaviirile.
- Abiained on mikrokristalne tselluloos, maltodekstriin, kaaliumdivesinikfosfaat, krospovidoon, hüdroksüpropüülmetüülselluloos, aspartaam (E951), sahharoospalmitaat ning looduslikud ja kunstlikud aroomiained.

### Kuidas Viracept välja näeb ja pakendi sisu

Viracept 50 mg/g suukaudne pulber on valge või tuhmvalge pulber. See on lastekindla plastmasskorgiga suletud plastpudelites. Iga pudel sisaldab 144 grammi pulbrit ja sellega on kaasas 1-grammine lusikas (valge) ja 5-grammine (sinine) lusikas.

### Müügiloa hoidja ja tootja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### 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

### 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

**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

**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

**Infoleht on viimati koostõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.v.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### VIRACEPT 250 mg kaetud tabletid Nelfinaviir

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Viracept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viracept'i võtmist
3. Kuidas Viracept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viracept'i säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON VIRACEPT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

### Mis ravim on Viracept

Viracept sisaldab ravimit nimetusega nelfinaviir, mis on „proteaaasi inhibiitor“. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „retroviirusevastasteks“ ravimiteks.

### Milleks Viracept'i kasutatakse

Viracept'i kasutatakse koos teiste „retroviirusevastaste“ ravimitega, et:

- Toimida inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) vastu. See aitab vähendada HIV osakeste hulka veres.
- Suurendada teatud vererakkude arvu, mis aitavad võidelda nakkuste vastu. Neid nimetatakse CD4 valgevererakkudeks. HIV-nakkuse korral on nende arv eriti langenud. See võib viia erinevat tüüpi nakkuste tekkeriski suurenemiseni.

Viracept ei ravi HIV-nakkusest terveks. Teil võivad jätkuvalt tekkida HIV-st tingitud nakkused või muud haigused. Ravi Viracept'iga ei peata HIV levikut teistele verega kokkupuutel või seksuaalvahetorras olles. Seetõttu tuleb jätkata vajalike ettevaatusabinõude rakendamist, et vältida Viracept-ravijäl viiruse ülekannet teistele.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VIRACEPT'I VÕTMIST

### Ärge võtke Viracept'i, kui:

- te olete allergiline nelfinaviiri või Viracept'i mõne koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6 „Lisainfo“).
- te võtate mõnda ravimitest, mis on loetletud lõigus 2: „Võtmine koos teiste ravimitega“, „Ärge võtke Viracept'i“.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ärge Viracept'i võtke.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Viracept**

Enne Viracept'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on probleeme neerudega.
- teil on kõrge veresuhkru tase (diabeet e suhkurtõbi).
- teil on harvaesinev perekondlik verehaigus, mida nimetatakse „hemofiiliaks“.
- teil on B- või C-hepatiidist põhjustatud maksahaigus. Arst võib teha teile regulaarselt vereanalüüse.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või kui te ei ole kindel, rääkige enne Viracept'i võtmist oma arsti või apteekriga.

### **Maksahaigusega patsiendid**

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientide ravimisel retroviirusevastaste ravimitega suureneb risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks, mistõttu võib olla vajalik vereanalüüside tegemine maksafunktsiooni kontrollimiseks. Rääkige oma arstile, kui te olete põdenud maksahaigust.

### **Keha rasvkude**

Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutusi rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe kadumist jalgadelt, kätelt ja näopiirkonnast; rasvkoe kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelunditel, rindade suurenemist ja rasvkoelist küümu kukla („pühvli küür“). Nende muutuste põhjus ja pikaajaline mõju tervisele on praegu teadmata. Kui märkate keha rasvkoe muutusi, võtke ühendust oma arstiga.

### **Eelnevate infektsioonide nähud**

Mõnedel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmneda eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes infektsiooninähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti

### **Luuhaigus (osteonekroos)**

Mõnedel kombineeritud retroviirusevastase ravi saavatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse lakkamine). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse areneriise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.

### **Võtmine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Viracept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Viracept'i toimet.

**Ärge võtke Viracept'i** ja teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- Ergotamiini derivaadid, näiteks kabergoliin, ergotamiin või lisuriid (Parkinsoni tõve või migreeni ravimid)
- Naistepunaürti sisaldavad taimsed preparaadid (depressiooni raviks või meeleolu tõstmiseks).
- Rifampitsiin (tuberkuloosi (TB) ravim)
- Terfenadiin või astemisool (allergiaravimid)
- Pimosiid (psüühikahäirete ravim)
- Amiodaroon või kinidiin (südame rütmihäirete ravimid)

- Fenobarbitaal või karbamasepiin (epilepsia ravimid)
- Triasolaam või suukaudne midasolaam (ärevuse ja/või unehäirete ravimid)
- Tsisapriid (kõrvetiste või seedetrakti probleemide ravim)
- Omeprasool (seedetrakti haavandtõve ravim)
- Alfusosiin (eesnäärme healoomulise suurenemise ravim)
- Sildenafil (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravim)
- Simvastatiin või lovastatiin (vere kolesteroolitaset langetavad ravimid)

Kui võtate mõnda eelnevalt loetletud ravimitest, siis ärge Viracept'i võtke ja pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui te ei ole kindel, rääkige enne Viracept'i võtmist oma arsti või apteekriga.

**Teavitage oma arsti või apteekrit** sellest, kui võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

- Teised HIV-nakkuse ravimid (nt ritonaviir, indinaviir, sakvinaviir ja delavirdiin, amprenaviir, efavirens või nevirapiin)
- Suukaudsed rasestumisvastased tabletid (antibeebipillid). Viracept võib vähendada tablettide toimet, mistõttu tuleb Viracept'i võtmise ajal kasutada teisi rasestumisvastaseid vahendeid (nt kondoomi).
- Kaltsiumikanali blokaatorid, nt bepridiil (südamehaiguste ravimid)
- Immuunsüsteemi pärssivad ravimid, nt takroliimus ja tsüklosporiin
- Maohappesust vähendavad ravimid, nt lansoprasool
- Flutikasoon (heinapalaviku ravim)
- Fenütoiin (epilepsia ravim)
- Metadoon (uimastisõltuvuse ravim)
- Sildenafil (erektsiooni saavutamiseks või säilitamiseks)
- Tadalafiil (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks või erektsiooni saavutamiseks või säilitamiseks)
- Vardenafiil (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks või erektsiooni saavutamiseks või säilitamiseks)
- Ketokonasool, itrakonasool või flukonasool (seentakkuste ravimid)
- Rifabutiin, erütromütsiin või klaritromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide ravimid)
- Süstitav midasolaam või diasepaam (ärevuse või unehäirete ravimid)
- Fluoksetiin, paroksetiin, imipramiin, amitriptüliin või trasodoon (depressiooniravimid)
- Atorvastatiin või teised statiinid (vere kolesteroolitaset langetavad ravimid)
- Salmeterool (astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks)
- Varfariin (verehüüvete tekkevõimaluse vähendamiseks organismis)
- Kolhitsiin (podagrahoogude või Vahemere palaviku raviks)
- Bosentaan (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks)

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta või kui te ei ole kindel, pidage enne Viracept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Viracept'i võtmine koos toidu ja joogiga**

Võtke Viracept'i koos toiduga. See aitab organismil ravist maksimaalset kasu saada.

### **Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja rinnaga toitmine**

Kui te olete rase või planeerite rasedust, pidage enne Viracept'i võtmist nõu oma arstiga.

- Viracept'i võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita, sest HIV võib üle kanduda lapsele.
- Viracept võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste tablettide (antibeebipillide) toimet, mistõttu peab Viracept'i võtmise ajal kasutama teisi rasestumisvastaseid vahendeid (näiteks kondoomi).
- Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Viracept ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate või mehhanismidega töötamise võimet.

### 3. KUIDAS VIRACEPT'I VÕTTA

Võtke Viracept'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Tavalised annused on ära toodud allpool. Viracept-ravist maksimaalse kasu saamiseks järgige tähelepanelikult neid juhiseid.

Viracept'i tablette tuleb võtta suu kaudu. Need tuleb alla neelata tervelt söögikorra ajal. Täiskasvanud või lapsed, kes ei ole võimelised tablette võtma, võivad lahustada Viracept'i tabletid vees ja võtta sisse järgmiselt:

- Pange tabletid poole tassitäie vee sisse ja segage lusikaga.
- Kui tablett on lahustunud, segage hägusat sinakat vedelikku korralikult ja võtke see kohe sisse.
- Loputage klaasi poole tassitäie veega ja neelake vesi alla, et tagada kogu annuse võtmine.

Koos Viracept'iga ei soovitata kasutada happelisi toite või jooke (nt apelsinimahl, õunamahl või õunapüree), sest koos võib neil olla mõru maitse.

Teise võimalusena võib tablettide asemel kasutada Viracept 50 mg/g suukaudset pulbrit. Kui soovite tablettide asemel kasutada pulbrit, palun lugege Viracept 50 mg/g suukaudse pulbri pakendi infolehte.

#### Ravimi võtmine

- **Võtke Viracept'i koos toiduga. See aitab organismil ravist maksimaalset kasu saada.**
- Võtke kõik annused iga päev õigel kellaajal. See aitab ravimil või aalikut hästi toimida.
- Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

#### Kui palju ravimit võtta

##### Täiskasvanud ja üle 13-aastased lapsed

Viracept'i tablette võib võtta kaks või kolm korda päevas koos toiduga. Tavalised annused on toodud tabelis 1.

**Tabel 1**

Täiskasvanute ja üle 13-aastaste laste poolt manustatav annus		
Kui sageli ravimit võtta	Tablettide arv	Kui palju ravimit iga kord võtta (milligrammides)
Kaks korda päevas	5	1250 mg
Kolm korda päevas	3	750 mg

##### 3...13-aastased lapsed

3...13-aastastel lastel sõltub Viracept'i tablettide soovitatav annus kehakaalust. Jälgige hoolikalt lapse kehakaalu suurenemist, et tagada õige ööpäevase koguanuse võtmine.

- Kui laps kaalub 18 kg või rohkem, võib tablette võtta kaks või kolm korda päevas.
- Kui laps kaalub 18 kg või vähem, tuleb tablette võtta kolm korda päevas.

Erinevad võimalused on toodud eraldi tabelites allpool.

- **Tabel 2:** kui te annate ravimit **kaks korda päevas** (lastele, kes kaaluvad 18 kg või rohkem), annate iga kord 50...55 mg nelfinaviiri kehakaalu kg kohta.
- **Tabel 3:** kui te annate ravimit **kolm korda päevas**, annate iga kord 25...35 mg nelfinaviiri kehakaalu kg kohta, **välja arvatud laste puhul, kes kaaluvad 10,5...12 kg, 12...14 kg ja 18...22 kg.** Need lapsed saavad iga söögikorra ajal erineva arvu tablette. Tabelis on toodud ka Viracept'i tablettide soovitatav koguarv, mida lapsed saavad iga päev vastavalt kehakaalule.

**Tabel 2**

3...13-aastastele rohkem kui 18 kg kaaluvatele lastele <b>kaks korda päevas</b> manustatav annus	
Lapse kehakaal	Tablettide arv
18...22 kg	4
üle 22 kg	5

**Tabel 3**

Kolm korda päevas manustatav annus 3...13-aastastele üle 7,5 kg kaaluvatele lastele				
Lapse kehakaal	Soovitatav tablettide arv iga söögikorra ajal			Tablettide koguarv päevas
	Tablettide arv hommikusöögi ajal	Tablettide arv lõunasöögi ajal	Tablettide arv õhtusöögi ajal	
7,5...8,5 kg	1	1	1	3
8,5...10,5 kg	1	1	1	3
<b>10,5...12 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>12...14 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
14...16 kg	2	2	2	6
16...18 kg	2	2	2	6
<b>18...22 kg*</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
üle 22 kg	3	2	3	9

\* Nendesse kaaluvahemikesse kuuluvad lapsed saavad päeva jooksul erineva arvu tablette. Arst jälgib HIV osakeste arvu ja CD4 valgevereliblike arvu lapse veres, et tagada ravimi võimalikult tõhus toime.

Väga tähtis on võtta iga annusega õige arv tablette. Jälgige oma last, et tagada iga annusega soovitud arvu tablettide võtmine koos toiduga vastavalt kehakaalule.

#### **Kui te võtate Viracept'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate Viracept'i ettenähtust rohkem, võtke otsekohe ühendust arsti või apteekriga või pöörduge lähimasse haiglasse. Võtke ravimi pakend endaga kaasa. Lisaks muudele asjadele võivad Viracept'i väga suured annused põhjustada südame rütmihäireid.

#### **Kui te unustate Viracept'i võtta**

Kui unustate annuse võtmata, siis võtke see niipea, kui see teile meenub.

- Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Viracept'i võtmise**

Ärge lõpetage ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Võtke kõik annused iga päev õigel kellaajal. See aitab ravimil võimalikult hästi toimida.



#### 4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Viracept põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad ilmneda järgmised kõrvaltoimed.

**Kui te märkate mõnda järgnevalt loetletud kõrvaltoimetest, võtke otsekohe ühendust oma arstiga:**

- **Allergilised reaktsioonid.** Nähtudeks võivad olla hingamisraskus, palavik, sügelus, näo turse ja nahalööbed, mõnikord koos villide tekkega.
- **Suurenenud verejooksuohu, kui teil on hemofiilia.** Kui teil on A või B tüüpi hemofiilia, võivad harvadel juhtudel sageda verejooksud.
- **Luuhaigus (osteonekroos).** Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavate patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse lakkamine).
- **Infektsioon.** Mõnedel kauglearenenud HIV-nakkusega patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmneda eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

Kui märkate midagi ülalloetletust, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

**Muud võimalikud kõrvaltoimed, mille puhul tuleb nõu pidada oma arstiga**

Kui teil tekib mõni siin loetletud kõrvaltoimetest või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstiga.

**Väga sage (rohkem kui ühel inimesel 10st):**

- Kõhulahtisus.

**Sage (vähem kui ühel inimesel 10st):**

- Lööve.
- Kõhupuhitus.
- Iiveldus.
- Infektsioonide vastu võitlevate valgevererakkude (neutrofiilide) arvu langus.
- Kõrvalekaldeid maltsa- või lihastalitlust hindavates vereanalüüsides.

**Aeg-ajalt (vähem kui ühel inimesel 100st):**

- Oksendamised.
- Kõhuhäired, peoleetik. Nähtudeks on tugev kõhuvalu, mis kiirgub selga.
- Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutusi rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe kadumist jalgadelt, kätelt ja näopiirkonnast, rasvkoe kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelunditel, rindade suurenemist ja rasvkoelist kühmu kaelal („pühvli küür“). Nende muutuste põhjus ja pikaajaline mõju tervisele on praegu teadmata.

**Harv (vähem kui ühel inimesel 1000st):**

- Naha või silmavalgete kollasus. See võib olla maksahaiguse (hepatiidi või ikteruse) tunnuseks.
- Raskekujuline lööve (multiformne erüteem).
- Kõhu turse.
- Kõrge veresuhkru tase (diabeet) või diabeedi süvenemine.
- Harva on kirjeldatud ka lihasevalu, -hellust või -nõrkust, eriti kombinatsioonis retroviirusevastaste proteaasi inhibiitorite ja nukleosiidide analoogidega. Harvadel juhtudel on lihaseprobleemid osutunud tõsisemaks, põhjustades lihaste kahjustumist (rabdomüolüüs).

### **Muud kirjeldatud kõrvaltoimed:**

- Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada ka piimahappe sisalduse suurenemist veres ja veresuhkru taseme tõusu, hüperlipideemiat (rasvade sisalduse tõus veres) ja resistentsust insuliini suhtes.
- Punavereliblede arvu langus (aneemia).
- Kopsuhaigus (pneumoonia e kopsupõletik).
- Seda ravimit või teisi proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidel on kirjeldatud suhkurtõve juhtusid või veresuhkru taseme tõusu.

### **Kõrvaltoimed lastel**

Kliinilistes uuringutes on Viracept'i saanud umbes 400 last (vanuses 0...13 aastat). Lastel täheldatud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Lastel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on kõhulahtisus. Kõrvaltoimete tõttu oli ainult harva vaja Viracept'i võtmise lõpetada.

## **5. KUIDAS VIRACEPT'I SÄILITADA**

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Hoida originaalpakendis.

## **6. LISAINFO**

### **Mida Viracept sisaldab:**

- Viracept'is sisalduv toimeaine on nelfinaviir. Iga tablett sisaldab 250 mg nelfinaviiri.
- Abiained on kaltsiumsilikaat, krospovidoon, magneesiumstearaat, indigokarmiini pulber (E132), hüpromelloos ja glütserooltriatsetaat.

### **Kuidas Viracept välja näeb ja pakendi sisu**

Viracept'i kaetud tabletid on lastekindlalt plastmasskorgiga suletud plastpudelites. Iga pudel sisaldab 270 või 300 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

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

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche hf

c/o Icepharma hf

Tími +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 25 72 00

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Infoleht on viimati koostõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Ravimil on müügiluba lõppenud