

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VIRACEPT 50 mg/g jauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pullo sisältää 144 g jauhetta. Jokainen gramma jauhetta sisältää nelfinaviirimesilaattia vastaten 50 mg nelfinaviiria.

Apuaineet:

- Sisältää sakkaroosipalmitaattia: 1 g jauhetta sisältää 10 mg sakkaroosipalmitaattia (esteri) vastaten teoreettisesti enintään 5,9 mg täysin hydrolyisotua sokeria.
- Sisältää aspartaamia (E951): 1 g jauhetta sisältää 20 mg aspartaamia.
- Sisältää kaliumia: 1 g jauhetta sisältää 50,0 mg kaksiemäksistä kaliumfosfaattia vastaten 22,5 mg kaliumia.

Katso kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe.

Valkoinen tai lähes valkoinen amorfinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VIRACEPT on indisoitu immuunikatovirus (HIV-1) -tartunnan saaneiden aikuisten, nuorten, 3-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon.

Nelfinaviirin valinnan proteaasimestäjiä käyttäville potilaille tulee perustua yksilölliseen virusvastustuskyvyn testaamiseen ja aikaisempaan hoitoon.

Katso kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa VIRACEPT-hoito.

VIRACEPT annetaan suun kautta ja aina ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Yli 13-vuotiaat potilaat: VIRACEPT 250 mg:n tabletteja suositellaan aikuisille ja vanhemmille lapsille (ks. VIRACEPT 250 mg:n tablettien valmisteyhteenveto). VIRACEPT 50 mg/g jauheen suositusannos potilaille, jotka eivät voi ottaa tabletteja, on **1250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa**. Yli 13-vuotiaiden potilaiden pitää ottaa **joko** viisi sinistä 5 g:n tasaista mittalusikallista kaksi kertaa vuorokaudessa **tai** kolme sinistä 5 g:n mittalusikallista kolme kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annostelun tehoa on verrattu kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun pääasiallisesti potilailta, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasimestäjiä (ks. kohta 5.1).

3–13-vuotiaat potilaat: Lapsille suositellaan aloitusannosta **50–55 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa** tai **25–35 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa**. Jos lapsi voi ottaa lääkettä tablettimuodossa, VIRACEPT-tabletteja voidaan antaa jauheen asemesta (ks. VIRACEPT-tablettien valmisteyhteenveto).

VIRACEPT-jauheen suositusannos **3–13-vuotiaille lapsille kaksi kertaa vuorokaudessa annettuna saadaan käyttämällä sekä valkoista 1 g:n että sinistä 5 g:n mittalusikkaa** seuraavassa taulukossa esitetyllä tavalla. Lääkäriin pitää neuvoa potilasta pyyhkimään toisen lusikan varrella ylimääräinen jauhemäärä pois mittalusikasta, jotta mitattu määrä olisi tarkka (ks. seuraava kuva).

3–13-vuotiaiden lasten kaksi kertaa vuorokaudessa otettava annos			
Potilaan paino (kg)	Sininen mittalusikka (5 grammaa)	Valkoinen mittalusikka (1 gramma)	Jauheen kokonaismäärä (g)/annos
7,5 – 8,5 kg	1	+ 3	8 g
8,5 – 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 – 12 kg	2	+ 2	12 g
12 – 14 kg	2	+ 4	14 g
14 – 16 kg	3	+ 1	16 g
16 – 18 kg	3	+ 3	18 g
18 – 22 kg	4	+ 1	21 g
yli 22 kg	5	-	25 g

VIRACEPT-jauheen suositusannos **3–13-vuotiaille lapsille kolme kertaa vuorokaudessa annettuna saadaan käyttämällä sekä valkoista 1 g:n että sinistä 5 g:n mittalusikkaa** seuraavassa taulukossa esitetyllä tavalla. Lääkäriin pitää neuvoa potilasta pyyhkimään toisen lusikan varrella ylimääräinen jauhemäärä pois mittalusikasta, jotta mitattu määrä olisi tarkka (ks. seuraava kuva).

3–13-vuotiaiden lasten kolme kertaa vuorokaudessa otettava annos			
Potilaan paino (kg)	Sininen mittalusikka (5 grammaa)	Valkoinen mittalusikka (1 gramma)	Jauheen kokonaismäärä (g)/annos
7,5 – 8,5 kg	1		5 g
8,5 – 10,5 kg	1	+ 1	6 g
10,5 – 12 kg	1	+ 2	7 g
12 – 14 kg	1	+ 3	8 g
14 – 16 kg	2		10 g
16 – 18 kg	2	+ 1	11 g
18 – 22 kg	2	+ 3	13 g
yli 22 kg	3		15 g

Jauhe voidaan sekoittaa pieneen määrään vettä, maitoa, äidinmaitovastiketta, soijamaitoseosta, soijamaitoa, ravintolisää tai vanukasta. Sekoittamisen jälkeen koko sisältö on nautittava täyden annoksen saamiseksi. Ellei seosta nautita välittömästi, se on säilytettävä jääkaapissa ja nautittava 6 tunnin sisällä sekoittamisesta. VIRACEPT 50 mg/g -jauhetta ei suositella sekoitettavaksi happamaan ruokaan tai mehuun (esim. omenasoseeseen, appelsiini- tai omenamehuun), koska yhdistelmä saattaa maistua karvaalta. VIRACEPT 50 mg/g -jauhetta ei saa sekoittaa veteen alkuperäisessä pakkauksessa.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista HIV positiivisista potilaista ei ole spesifistä tietoa, eikä erityisiä annossuosituksia siksi voida antaa (ks. kohta 4.4). Nelfinaviiri metaboloituu ja poistuu elimistöstä pääasiallisesti maksan kautta. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoa eikä erityisiä annossuosituksia siksi voida antaa (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, jos VIRACEPTia annetaan potilaille, jotka kärsivät munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle.

Samanaikainen käyttö kapean terapeuttisen ikkunan omaavien lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja [esim. terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, amiodaroni, kinidiini, pimotsidi, triatsolaami, suun kautta annettu midatsolaami (parenteraalisesti annetun midatsolaamin käyttöön liittyvät varotoimet, ks. kohta 4.5), torajyväalkaloidit, lovastatiini ja simvastatiini, alfutsosiini ja sildenafiliili pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä (sildenafiliin ja muiden PDE5-estäjien käyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohta 4.5)].

Voimakkaat CYP3A-induktorit (esim. rifampisiini, fenobarbitaali ja karbamatsoliini) voivat alentaa nelfinaviirin pitoisuuksia plasmassa.

Samanaikainen käyttö rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5), koska altistuminen nelfinaviirille vähenee. Lääkärit eivät saa määrätä voimakkaita CYP3A-induktoreita yhdessä Viraceptin kanssa, vaan heidän tulisi harkita muita vaihtoehtoja potilaan käyttäessä VIRACEPTia (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää nelfinaviirihoidon aikana, koska samanaikainen käyttö voi alentaa nelfinaviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa nelfinaviirin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.5).

VIRACEPTia ei pidä käyttää yhdessä omepratsolin kanssa, koska altistuminen nelfinaviirille ja sen aktiiviselle metaboliitille M8 (tert-butyylidihydroksi-nelfinaviiri) vähenee. Tämä voi johtaa heikentyneeseen virologiseen vasteeseen ja voi mahdollisesti aiheuttaa resistenssiä VIRACEPTille (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille tulisi kertoa, että VIRACEPT ei paranna HIV-infektiota, ja että he edelleen voivat sairastua infektioihin tai muihin tauteihin, jotka liittyvät HIV-infektioon. Lisäksi on kerrottava, että VIRACEPTin ei ole todettu vähentävän riskiä tartuttaa HI-virusta sukupuoliyhteydessä tai veren välityksellä.

Immuunireaktiivatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunivastea sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Maksasairaus: Nelfinaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toimintahäiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti henkeä uhkaavia maksahaittoja. Jos hepatiitti B:n tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, on syytä tutustua myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden

maksasairauden pahenemista todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista. Nelfinaviirin käyttöä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Tällaisten tutkimusten puuttuessa varovaisuutta on noudatettava, koska nelfinaviiripitoisuudet voivat nousta ja/tai maksaentsyymiarvot kohota. Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa kolkisiinia yhdessä VIRACEPTin kanssa.

Osteonekroosi: Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Munuaisten vajaatoiminta: Koska nelfinaviiri sitoutuu laajasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että poistuminen hemo- tai dialyysissä olisi huomattava. Erityisiä varotoimia ja annoksen muuttamista ei siksi ole tarpeen tässä potilasryhmässä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa kolkisiinia yhdessä VIRACEPTin kanssa.

Diabetes mellitus ja hyperglykemia: Diabetes mellituksen puhkeamista, hyperglykemiaa tai olemassa olevan diabetes mellituksen pahenemista on raportoitu proteaasinestäjiä saavilla potilailla. Joissakin näistä tapauksista hyperglykemia oli vakava ja eräissä tapauksissa siihen liittyi myös ketoasidoosia. Monilla potilailla oli tulkintaa vaikeuttavia sairauksia, ja osaan niistä vaadittiin lääkkeitä, jotka ovat olleet yhteydessä diabeteksen tai hyperglykemian kehittymiseen.

Hemofiliapotilaat: Tyypin A ja B hemofiliapotilailla, joita on noudettu proteaasinestäjillä, on raportoitu useita tapauksia, joissa verenvuototaipumus on lisääntynyt, mm. spontaaneja ihohematomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäannos faktori VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista oli mahdollista jatkaa proteaasinestäjähoitoa tai aloittaa hoito uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Lipodystrofia: Antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon on liittynyt joillakin HIV-potilailla elimistön rasvan uudelleenjakautumista (hankittu lipodystrofia). Näiden vaikutusten pitkäaikaisseurauksia ei toistaiseksi tunneta eikä tietoja syntyvästä ole riittävästi. Oletetaan, että viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasinestäjien käyttöön ja lipoatrofia nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaestäjien (NRTI) käyttöön. Lipodystrofiariskiä lisäävät yksilölliset tekijät, kuten korkeampi ikä, ja lääkehoitoon liittyvät tekijät, esim. pitkäkestoisempi antiretroviraalinen lääkehoito ja siihen liittyvät metaboliset häiriöt. Potilaiden kliinisessä tutkimuksessa tulee tarkkailla rasvan uudelleenjakautumisesta kertovia fyysisiä merkkejä. Seerumin lipidi- ja glukoosiarvojen mittausta on syytä harjoittaa. Lipidihäiriöt tulisi hoitaa asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.8).

PDE5-estäjät: Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä sildenafiliä, tadalafilia tai vardenafilia erektiohäiriön hoitoon VIRACEPTia käyttäville potilaille. On odotettavissa, että näiden lääkkeiden samanaikainen ottaminen VIRACEPTin kanssa nostaa niiden pitoisuutta ja tämä voi aiheuttaa haittatapahtumia, kuten hypotensiota, pyörtymistä, näköhäiriöitä ja pitkittynyttä erektiota (ks. kohta 4.5). Pulmonaalihypertension hoitoon määrättyä sildenafiliä on vasta-aiheista VIRACEPTin kanssa samanaikaisesti käytettynä (ks. 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit): HMG-CoA-reduktaasin estäjillä voi olla yhteisvaikutuksia proteaasinestäjien kanssa ja myopatian, mukaan lukien rhabdomyolyysin, riski suurenee. Proteaasinestäjien samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista. Muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä voi myös olla yhteisvaikutuksia proteaasinestäjien kanssa ja niitä on käytettävä varoen.

Apuaineet: VIRACEPT jauhe sisältää aspartaamia makeutusaineenaan. Aspartaami (E951) on fenyylialaniinin lähde ja saattaa siksi olla sopimaton fenyylketonuriasta kärsiville potilaille.

VIRACEPT jauhe sisältää kaliumia.

VIRACEPT jauhe sisältää myös sokeria. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasipuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lisätietoja apuaineista löytyy kohdista 2 ja 6.1.

VIRACEPTin samanaikaista ottamista salmeterolin kanssa ei suositella. Yhdistelmä voi johtaa salmeteroliin liitettyjen kardiovaskulaaristen haittatapahtumien kohonneeseen riskiin. Näitä haittatapahtumia ovat esim. QT-ajan pidennys, palpitaatiot ja sinustakykardia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nelfinaviiri metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 isoentsyymien CYP3A4 ja CYP2C19 kautta (ks. kohta 5.2). Nelfinaviiri on myös CYP3A4-entsyymin inhibiitori. *In vitro* -tietojen perusteella nelfinaviiri ei todennäköisesti estä muita sytokromi P450 -muotoja terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Yhdistettynä muihin lääkkeisiin: Varovaisuutta tulisi noudattaa aina annettaessa VIRACEPTia samanaikaisesti CYP3A4:n induktoreiden tai estäjien ja/tai substraattien kanssa. Nämä lääkeaineyhdistelmät saattavat vaatia annoksen säätämistä (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.8).

CYP3A4-substraattit: Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista seuraavien CYP3A4-substraattien ja kapean terapeuttisen ikkunan omaavien lääkkeiden kanssa: terfenadiini, astemizoli, sisapridi, amiodaroni, kinidiini, torajyväalkaloidit, pimotsidi, oraalinen midatsolaami, triatsolaami, alfutsosiini ja sildenafili pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä (ks. kohta 4.3).

On odotettavissa, että proteaasineistäjän ja sildenafilin samanaikainen käyttö nostaa sildenafilin pitoisuutta veressä huomattavasti. Tämä yhdistelmä saattaa lisätä sildenafilin käyttöön liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyttä. Tällaisia haittavaikutuksia ovat mm. hypotensio, näkömuutokset ja priapismi.

Muiden CYP3A4-substraattien osalta voi olla tarpeen pientää annosta tai harkita vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä (taulukko 1).

Flutikasonipropionaatin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö saattaa nostaa flutikasonipropionaatin plasmapitoisuutta. Harkitse eri metaboliareittiä (ei CYP3A4) erittyvien vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä kuten beklometasonia.

Tratsodonin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö saattaa nostaa tratsodonin plasmapitoisuutta. Tratsodoniannoksen pienentäminen on harkittava.

Nelfinaviirin käyttö yhdessä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa voi nostaa näiden aineiden pitoisuutta plasmassa ja yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Harkitse eri metaboliareittiä (ei CYP3A4) erittyvien vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä kuten pravastatiinia tai fluvastatiinia. Muilla HMG-CoA-reaktikaasin estäjillä voi myös olla yhteisvaikutuksia proteaasineistäjien kanssa ja niitä on käytettävä varoen.

VIRACEPTin samanaikaista ottamista salmeterolin kanssa ei suositella. Yhdistelmä voi johtaa salmeteroliin liitettyjen kardiovaskulaaristen haittatapahtumien kohonneeseen riskiin. Näitä haittatapahtumia ovat esim. QT-ajan pidennys, palpitaatiot ja sinustakykardia.

Varfariinin ja VIRACEPTin samanaikainen käyttö voi vaikuttaa varfariinipitoisuuteen. Suositellaan, että terapeuttinen antikoagulaatiotaso (INR-tavoitetaso, International Normalised Ratio) seurataan huolellisesti VIRACEPT-hoidon aikana, etenkin hoidon alussa.

Metaboliaan vaikuttavat entsyymi-induktorit: Voimakkaat CYP3A-induktorit (esim. rifampisiini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini) voivat alentaa nelfinaviirin pitoisuuksia plasmassa. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos nelfinaviiriä annetaan samanaikaisesti CYP3A4-isoentsyymiä indusoivien lääkeaineiden kanssa. On odotettavissa, että plasman midatsolaamipitoisuukset nousevat merkittävästi korkeammiksi, kun midatsolaami annetaan suun kautta. Siksi nelfinaviiriä ei saa antaa samanaikaisesti

oraalisen midatsolaamin kanssa. Jos nelfinaviiria annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, hoito tulisi toteuttaa tehohoitoyksikössä, jossa voidaan varmistaa huolellinen kliininen seuranta. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulisi harkita, varsinkin jos annetaan useampia midatsolaamiannoksia (taulukko 1).

Metaboliaan vaikuttavat entsyymineestäjät: Nelfinaviirin ja CYP2C19-estäjien (esim. flukonatsoli, fluoksetiini, paroksetiini, lansopratsoli, imipramiini, amitriptyliini ja diatsepaami) samanaikaisen antamisen voidaan odottaa vähentävän nelfinaviirin päämetaboliitin, M8 (tert-butyylhydroksinelfinaviiri), muodostumista, samalla kun nelfinaviirin pitoisuudet plasmassa nousevat (ks. kohta 5.2). Vähäinen tieto kliinisistä tutkimuksista osoittaa, ettei kliinisesti merkittävää vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon ole odotettavissa potilailla, jotka käyttävät jotain yllä mainituista lääkkeitä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa. Tällaista vaikutusta ei voida kuitenkaan varmuudella poissulkea.

Taulukossa 1 on lisätietoja nelfinaviirin yhteisvaikutuksista tiettyjen aineiden kanssa (nelfinaviirin vaikutukset samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja muiden lääkkeiden vaikutukset nelfinaviirin farmakokinetiikkaan).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkkeen kanssa

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikainen käyttöä koskevat suositukset
Nukleosidit (NRTI)		
		Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu nelfinaviirin ja nukleosidijohdosten välillä (erityisesti tsidovudiini yhdistettynä lamivudiiniin, stavudiini yksinään ja stavudiini yhdistettynä didanosiniin). Tällä hetkellä ei ole saatu näyttöä tsidovudiinin riittämättömästä keskushermostovaikutuksesta, joka voisi olla yhteydessä tsidovudiinipitoisuuksien pieneen laskuun plasmassa annettaessa sitä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa. Koska didanosiniin suositellaan annettavaksi tyhjän vatsaan, VIRACEPT tulisi antaa (ruoan kanssa) tunti didanosinin jälkeen tai yli 2 tuntia ennen sitä.
Proteasiinestäjät (PI)		
Ritonaviiri kerta-annos 500 mg (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa, 6 vrk:n ajan)	Ritonaviiri AUC ↔ Ritonaviiri Cmax ↔ Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää
Ritonaviiri 500 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 3 annosta (Nelfinaviiri kerta-annos 750 mg)	Ritonaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 152 %	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää
Ritonaviiri 100 mg tai 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa (nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, aamuannostelu)	Ritonaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 20% Metaboliitti (M8) AUC ↑ 74%	Ritonaviiriannosten välillä (joko 100 mg tai 200 mg kahdesti vrk:ssa) ei havaittu merkittävää eroa nelfinaviirin ja M8:n AUC-arvojen nousussa. Näiden löydösten kliinisistä merkitystä ei ole vielä varmistettu.
Ritonaviiri 100 mg tai 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, ilta-annostelu)	Ritonaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 39 % Metaboliitti (M8) AUC ↑ 86%	

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Indinaviiri kerta-annos 800 mg (nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa, 7 vrk:n ajan) Indinaviiri 800 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan (Nelfinaviiri kerta-annos 750 mg)	Indinaviiri AUC ↑ 51% Indinaviiri Cmax ↔ Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu Indinaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 83%	Yhdistelmän (indinaviiri + nelfinaviiri) turvallisuutta ei ole varmistettu
Sakinaviiri kerta-annos 1200 mg (Nelfinaviiri 750 mg 750 mg kolme kertaa vrk:ssa, 4 vrk:n ajan) Sakinaviiri 1200 mg kolme kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri kerta-annos 750 mg)	Sakinaviiri AUC ↑ 392% Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu Sakinaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 30%	
Amprenaviiri 800 mg kolme kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Amprenaviiri AUC ↔ Amprenaviiri Cmin ↑ 189 % Nelfinaviiri AUC ↔	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää
Ei-nukleosidirakenteiset käänteisokpioijaentsyymistäjät (NNRTI)		
Efavirentsi 600 mg kerran vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Efavirentsi AUC ↔ Nelfinaviiri AUC ↓ 20 %	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää
Delavirdiini 400 mg kolme kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Delavirdiini AUC ↓ 31 % Nelfinaviiri AUC ↑ 107 %	Yhdistelmän turvallisuus on tuntematon, yhdistelmää ei suositella
Nevirapiini		Annoksen säätäminen ei ole tarpeen annettaessa nevirapiinia nelfinaviirin kanssa
Infektiolääkkeet		
Rifabutiini 300 mg kerran vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa) Rifabutiini 150 mg kerran vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Rifabutiini AUC ↑ 207 % Nelfinaviiri AUC ↓ 32 % Rifabutiini AUC ↑ 83 % Nelfinaviiri AUC ↓ 23 %	Rifabutiinin annosta on pienennettävä 150 mg:aan kerran vrk:ssa annettaessa sitä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (750 mg kolmesti vrk:ssa tai 1250 mg kahdesti vrk:ssa). Rifabutiinin annosta on pienennettävä 150 mg:aan kerran vrk:ssa annettaessa sitä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (750 mg kolmesti vrk:ssa tai 1250 mg kahdesti vrk:ssa).
Rifampisiini 600 mg kerran vrk:ssa, 7 vrk:n ajan (Nelfinaviiri 750 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan)	Rifampisiinipitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↓82%	Rifampisiinia ei saa käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa
Ketokonatsoli	Ketokonatsolipitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑35%	Nelfinaviirin ja voimakkaan CYP3A-estäjän, ketokonatsolin, samanaikainen antaminen johti nelfinaviirin AUC-arvon 35-prosenttiseen nousuun plasmassa. Nelfinaviiripitoisuuden muutosta ei pidetä kliinisesti merkittävänä eikä annosta ole tarpeen säätää annettaessa ketokonatsolia ja nelfinaviiria samanaikaisesti.

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nefinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet		
17 alfa-etinyyliestradioli 35 mikrog kerran vrk:ssa 15 vrk:n ajan (Nefinaviiri 750 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan)	Etinyyliestradioli AUC ↓47% Nefinaviiripitoisuuksia ei mitattu	Etinyyliestradiolia sisältäviä ehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti nefinaviirin kanssa. Muita ehkäisyvaihtoehtoja on harkittava.
Noretindroni 0.4 mg kerran vrk:ssa 15 vrk:n ajan (Nefinaviiri 750 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan)	Noretindroni AUC ↓18% Nefinaviiripitoisuuksia ei mitattu	Noretindronia sisältäviä ehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti nefinaviirin kanssa. Muita ehkäisyvaihtoehtoja on harkittava.
HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)		
		Koska kohonneet HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, rabdomyolyyysi mukaan lukien, näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä nefinaviirin kanssa ei suositella.
Simvastatiini tai lovastatiini (Nefinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa)	Simvastatiini AUC ↑ 505 % Nefinaviiri AUC ↔ pitoisuuksia ei mitattu	Simvastatiinin tai lovastatiinin ja nefinaviirin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. vasta-aiheet).
Atorvastatiini 10 mg kerran vrk:ssa (Nefinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa)	Atorvastatiini AUC ↑ 74 % Nefinaviirin AUC-pitoisuuksia ei mitattu	Atorvastatiinin metabolia on vähemmän riippuvainen CYP3A-entsyymistä. Käytettäessä yhdessä nefinaviirin kanssa, atorvastatiiniannoksen tulisi olla pienin mahdollinen.
Pravastatiini, fluvastatiini, rosuvastatiini		Pravastatiinin ja fluvastatiinin metaboliat eivät ole riippuvaisia CYP3A-entsyymistä, eikä yhteisvaikutuksia nefinaviirin kanssa ole odotettavissa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjillä on indisoitu, suositellaan nefinaviirin kanssa käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia. Rosuvastatiinia ja nefinaviiria voidaan antaa yhdessä, potilaita tulisi silloin seurata tarkasti.
Kouristuslääkkeet		
Fenytioini 200 mg kerran vrk:ssa, 7 vrk:n ajan (Nefinaviiri 1250 mg kahdesti vrk:ssa, 14 vrk:n ajan)	Fenytioini AUC ↓29% Vapaa fenytioini ↓28%	Nefinaviiriannoksen säätöä ei suositella. Nefinaviiri voi alentaa fenytioinin AUC-arvoa, fenytioinipitoisuuksia tulisi siksi seurata käytettäessä nefinaviiria samanaikaisesti.

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Protonipumpun estäjät		
Omepratsoli 20 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 4 vrk:n ajan (30 min ennen nelfinaviiria annettuna) (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 4 vrk:n ajan)	Omepratsolipitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↓36% Nelfinaviiri Cmax ↓37% Nelfinaviiri Cmin ↓39% Metaboliitti (M8) AUC ↓92% Metaboliitti (M8) Cmax ↓89% Metaboliitti (M8) Cmin ↓75%	Omepratsolia ei pitäisi antaa yhdessä nelfinaviirin kanssa. Nelfinaviirin imeytyminen voi vähentyä, jos mahan pH nousee (syystä riippumatta). Nelfinaviirin ja omepratsolin samanaikainen käyttö voi heikentää virologista vastetta. Samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheinen. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä nelfinaviiria yhdessä muiden protonipumpun estäjien kanssa.
Sedatiivit/anksiolyytit		
Midatsolaami	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty nelfinaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä.	Midatsolaami metaboloituu laajalti CYP3A4:n välityksellä. Samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa käytettynä tämän bentsodiatsepiinin pitoisuus voi nousta huomattavasti. Muilla CYP3A4:n estäjillä tehtyjen tutkimustulosten perusteella on odotettavissa, että midatsolaamipitoisuudet ovat merkittävästi korkeammat, kun midatsolaami annetaan suun kautta. Siksi nelfinaviiria ei saa antaa samanaikaisesti oraalisen midatsolaamin kanssa. Jos nelfinaviiria annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, hoito tulisi toteuttaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa paikassa, jossa voidaan varmistaa tarkka kliininen seuranta ja asianmukaiset hoitotoimenpiteet hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta. Midatsolaamiannoksen säätämistä tulisi harkita, varsinkin jos annetaan useampia midatsolaamiannoksia.
H₁-reseptorin salpaajat, 5HT agonistit		
Terfenadina, astemitsoli, sisapridi	Nelfinaviiri lisää terfenadiinin pitoisuutta plasmassa. Samantyyppisiä yhteisvaikutuksia ovat mahdollisia myös astemitsolin ja sisapridin kanssa.	Nelfinaviiria ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa, sillä yhteiskäyttö voi mahdollisesti johtaa vakaviin ja/tai hengenvaarallisiin sydämen rytmihäiriöihin.
Endoteelireseptorien salpaajat		
Bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Bosentaanin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa bosentaanin plasmapitoisuutta.	Siedettävyyden arvioimiseksi potilaita on seurattava, kun bosentaania annetaan yhdessä nelfinaviirin kanssa.

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Analgeetit		
Metadoni 80 mg ± 21 mg kerran vrk:ssa > 1 kuukauden ajan (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 8 vrk:n ajan)	Metadoni AUC ↓47%	Kukaan potilaista ei tässä tutkimuksessa kokenut vieroitusoireita, mutta farmakokineettisten muutosten takia on odotettavissa, että tätä lääkeyhdistelmää käyttävistä potilaista joku saattaa kokea vieroitusoireita. Metadoniannoksen nostaminen voi tällöin olla tarpeen. Metadonin AUC-arvo voi laskea käytettäessä sitä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa, jolloin metadoniannoksen nostaminen voi olla tarpeen.
Inhaloitava tai nenään annosteltava steroidi		
Flutikasoni	↑Flutikasoni	Flutikasonipropionaatin ja VIRACEPTin samanaikainen käyttö saattaa nostaa flutikasonipropionaatin plasmapitoisuutta. Käytä harkiten. Erityisesti pitkäaikaiskäytössä on syytä harkita eri metaboliareittejä (ei CYP3A4) erittyvien vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä kuten beklometasonia.
Masennuslääkkeet		
Tratsodoni	↑Tratsodoni	Tratsodonin ja VIRACEPTin samanaikainen käyttö saattaa nostaa tratsodonin plasmapitoisuutta. Yhdistelmää on käytettävä harkiten, ja tratsodoniannoksen pienentämistä on harkittava.
Rohdosvalmisteet		
Fosfodiesteraasi tyyppi-5:n (PDE5) estäjät pulmonaalihypertension (PAH) hoitoon		
Tadalafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tadalafiilin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa tadalafiilin plasmapitoisuutta.	Pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä tadalafiilia ei suositella käytettäväksi yhdessä nelfinaviirin kanssa.
Sildenafilfiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Sildenafilfiilin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa sildenafilfiilin plasmapitoisuutta.	Sildenafilfiili on vasta-aiheista annettaessa yhdessä VIRACEPTin kanssa (ks. vasta-aiheet).
Fosfodiesteraasi tyyppi-5:n (PDE5) estäjät erektiohäiriöiden hoitoon		
Tadalafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tadalafiilin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa tadalafiilin plasmapitoisuutta.	Tehostettu seuranta suurentuneeseen tadalafiilialtistukseen liittyvien haittatapahtumien varalta.
Sildenafilfiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Sildenafilfiilin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa sildenafilfiilin plasmapitoisuutta.	Sildenafilfiilin suurin suositeltu aloitusannos 48 tunnin aikana on 25 mg. Tehostettu seuranta suurentuneeseen sildenafilfiilialtistukseen liittyvien haittatapahtumien varalta.

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nefinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Vardenafiilin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa vardenafiilin plasmapitoisuutta.	Tehostettu seuranta suurentuneeseen vardenafiilialtistukseen liittyvien haittatapahtumien varalta.
Kihti lääke		
Kolkisiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kolkisiinin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa kolkisiinin plasmapitoisuutta.	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon tauottamista suositellaan potilaille, joiden munuais- ja maksatoiminta on normaali. Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaille ei pidä antaa kolkisiinia yhdessä nefinaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).
Mäkikuisma	Plasman nefinaviiripitoisuudet voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä ja/tai kuljettajavalkuaisia.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti nefinaviirin kanssa. Jos potilas jo käyttää mäkikuismaa, käyttö lopetetaan ja viruspitoisuudet sekä mahdollisuuksien mukaan myös nefinaviiripitoisuudet tarkastetaan. Nefinaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan, ja nefinaviirin annosta voidaan joutua muuttamaan. Mäkikuisman induktiovaikutus voi kestää ainakin kaksi viikkoa käytön lopettamisen jälkeen.

↑ osoittaa nousua, ↓ osoittaa laskua, ↔ osoittaa väliaista muutosta (< 10 %).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Rotilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu hoitoon liittyviä haittavaikutuksia annoksilla, joihin systeeminen altistus vastasi kliinisellä annoksella saavutettavia arvoja. Kliininen kokemus valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallinen. VIRACEPTia tulisi määrätä raskauden aikana vain, jos odotettu hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiön kohdistuva riski.

On suositeltavaa, että HIV-tartunnan saaneet naiset eivät missään olosuhteissa imetä. Näin voidaan välttää HIV-viruksen siirtyminen lapseen. Rottakokeissa on todettu, että nefinaviiri erittyy äidinmaitoon. Nefinaviirin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettäviä äitejä on neuvotava lopettamaan imettäminen VIRACEPT-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

VIRACEPTin vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on merkityksetön.

4.8 Haittavaikutukset

VIRACEPT 250 mg:n tablettien turvallisuutta on tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yli 1300 potilaalla. Näissä tutkimuksissa enemmistö potilaista sai joko 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa joko yksinään tai nukleosidijohdosten kanssa tai 1250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa nukleosidijohdosten kanssa. Seuraavat haittatapahtumat (ts. haittavaikutukset), joiden syy-yhteys nefinaviiriin on vähintään mahdollinen, ovat yleisimmin raportoituja: ripuli, pahoinvointi ja ihottuma.

Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset nelfinaviirilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista. Taulukossa mainitaan myös ne huomattavat laboratorioarvojen poikkeamat, joita on havaittu 48 viikon kohdalla käytettäessä nelfinaviiria.

Taulukko 2: Haittavaikutusten ja huomattavien laboratorioarvojen poikkeamien esiintyvyys faasin II ja III tutkimuksissa. (Hyvin yleinen ($\geq 10\%$), yleinen ($\geq 1\%$ ja $< 10\%$))

<i>Elinjärjestelmä</i>	Haittavaikutus	
Tapahtuman esiintyvyys	Gradus III & IV	Kaikki luokat
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen		Ripuli
Yleinen		Pahoinvointi, ilmavaivat
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Yleinen		Ihottuma
<i>Tutkimukset</i>		
Yleinen		Kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja, neutropenia, kohonnut CK-arvo, neutrofiilimäärän lasku

Lapset ja nuoret:

Pediatrisissa hoitotutkimuksissa yhteensä noin 400 potilasta sai nelfinaviiria jopa 96 viikkoa (tutkimukset 524, 556, PACTG 377/725 ja PENTA-7). Haittavaikutusprofiili pediatrisissa tutkimuksissa oli samankaltainen kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Ripuli oli lapsilla useimmin raportoitu haittatapahtuma. Neutropenia/leukopenia oli yleisin havaittu laboratorioarvojen poikkeavuus. Alle 13 % potilaista lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi näiden tutkimusten aikana.

Markkinoilletulon jälkeinen kokemus nelfinaviirilla

Alempana esitetään kohdassa 4.8 aikaisemmin mainitsemattomia, lääkkeen markkinoilletulon jälkeen raportoituja, spontaaneja, sekä vakavia että ei-vakavia haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä nelfinaviiriin ei voida sulkea pois. Nämä tapauksissa nelfinaviiria käytettiin ainoana proteaasinestäjänä tai yhdistettynä muihun antiretroviraalilääkitykseen. Koska nämä tiedot tulevat spontaaniraporttijärjestelmästä, haittavaikutusten esiintyvyyksiä on tuntematon.

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Yliherkkyysoireet, kuten bronkospasmi, kuume, kutina, kasvojen turvotus ja ihottuma (makulopapulaarinen tai suurirakkulainen).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinainen - harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Antiretroviraaliseen yhdistelmä-lääkitykseen on liittynyt joillakin HIV-potilailla elimistön rasvan uudelleenjakautumista (hankittu lipodystrofia). Siihen liittyy ihonalaisen rasvan väheneminen kehon ääreisosissa ja kasvoissa, vatsaontelon ja viskeraalisen rasvan lisääntyminen, rintojen suureneminen ja rasvan kertyminen niskaan (lipohypertrofia, 'biisonikyhmä').

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Diabetes mellituksen puhkeaminen tai paheneminen.

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Oksentelu; haimatulehdus/kohonneet amylaasiarvot.

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Vatsan turvotus.

Maksa ja sappi:

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatiitti, maksatulehdus, kohonneet maksaentsyymi-arvot ja keltaisuus, kun nelfinaviiria käytetään yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt:

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): CK:n nousua, lihaskipua ja lihastulehdusta sekä rhabdomyolyyssia on raportoitu proteaasineistä käytön yhteydessä, erityisesti silloin, kun näitä lääkkeitä on käytetty yhdessä nukleosidijohdosten kanssa.

Verisuonisto:

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hemofiliapotilaiden lisääntynyt spontaani verenvuototaipumus.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Hyvin harvinainen ($\leq 0,01\%$) mukaan lukien yksittäiset raportit: Erythema multiforme.

Lapsipotilaat:

Markkinoille tulon jälkeinen on lisäksi raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: hypertriglyseridemia, anemia, kohonnut veren maitohappotasoa ja keuhkokuume. Näiden haittavaikutusten yleisyys on tuntematon, koska tiedot on kerätty spontaani raportointijärjestelmän kautta.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Antiretroviraalisen yhdistelmä-lääkityksen yhteydessä esiintyy myös aineenvaihdunnan poikkeavuuksia, kuten kohonneita veren triglyseridi- ja kolesterolitasoja, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoito (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

VIRACEPTin akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän kokemusta. Spesifistä antidoottia nelfinaviirin yliannostukselle ei ole. Imeytymättömän nelfinaviirin poisto elimistöstä toteutetaan tarvittaessa potilasta oksettamalla tai vatsahuuhtelulla. Aktiivihäilän antaminen voi myös auttaa imeytymättömän nelfinaviirin poistamisessa elimistöstä. Koska nelfinaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti poista sitä merkittävässä määrin verestä.

Nelfinaviirin yliannostukseen saattaa liittyä EKG:n QT-ajan pidentymistä (ks. myös kohta 5.3) Yliannostustapauksissa potilaiden seuranta on siksi perusteltua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AE04

Vaikutusmekanismi: HIV-proteasi on entsyymi, jota tarvitaan yksittäisten virusten prekursoriproteiinien proteolyttiseen pilkkomiseen infektioituneissa soluissa. Virusten prekursoriproteiinien pilkkominen on välttämätöntä infektioivien viruspartikkelien muodostumiselle. Nelfinaviiri sitoutuu palautuvasti HIV-proteasin vaikutuskohtiin ja estää prekursoriproteiinien pilkkomisen. Tämä johtaa kypsymättömien ja infektoimattomien viruspartikkelien muodostumiseen.

Antiviraalinen teho in vitro: Nelfinaviirin antiviraalinen teho *in vitro* on osoitettu sekä akuutissa että kroonisessa HIV-infektiossa lymfoblastoidisissa solulinjoissa, perifeerisissä veren lymfosyyteissä ja monosyyteissä/makrofageissa. Nelfinaviirin havaittiin olevan tehokas suureen määrään laboratorioskantoja, eristettyihin HIV-1-viruskantoihin ja HIV-2-viruskantaan ROD. Nelfinaviirin

EC₉₅:n (95-prosenttisesti vaikuttava pitoisuus) vaihteluväli oli 7-111 nM (keskiarvo 58 nM). Nelfinaviiri osoitti additiivisesta synergistiseen olevan vaikutuksen HI-virukseen yhdistettynä käänteiskopioijaentsyymien estäjään, kuten tsidovudiiniin (ZDV), lamivudiiniin (3TC), didanosiniin (ddI), tsalsitabiiniin (ddC) ja stavudiiniin (d4T). Sytotoksisuus ei lisääntynyt.

Resistenssi: Virukset voivat kehittää resistenssin nelfinaviirille aminohappojärjestyksen kohdissa 30, 88 ja 90 esiintyvien proteaasimutaatioiden välityksellä.

In vitro: *In vitro* -olosuhteissa on valikoitunut HIV-isolaatteja, joiden herkkyys nelfinaviirille on vähentynyt. HI-virusisolaatteja kerättiin kliinisissä tutkimuksissa potilasaineistosta, jota hoidettiin joko yksinään nelfinaviirilla tai nelfinaviirilla yhdistettynä käänteiskopioijaentsyymien estäjiin. Isolaattien fenotyyppi- (n = 19) ja genotyypimuutokset (n = 195, joista 157 oli arvioitavissa) lääkeherkkyudessa mitattiin 2–82 viikkoa kestäneen jakson aikana. Kerättyjä isolaatteja tutkittaessa havaittiin yli 10 %:lla potilaista yksi tai useampi viraalinen proteaasimutaatio aminohappojärjestyksen kohdissa 30, 35, 36, 46, 71, 77 ja 88. Sekä fenotyyppi- että genotyyppinen resistenssi määritettiin 19 potilaalta kerättyistä kliinisistä isolaateista ja havaittiin, että 9 potilaan isolaatit osoittivat alentunutta herkkyttä (5–93-kertainen lasku) nelfinaviirille *in vitro* -olosuhteissa. Kävi ilmi, että mutaatioita esiintyi useimmiten aminohappojärjestyksen kohdassa 30.

Ristiresistenssi in vitro: Viideltä nelfinaviirilla hoidetulta potilaalta kerätyt HI-virusisolaatit osoittivat *in vitro* -olosuhteissa 5–93-kertaisen laskun nelfinaviirin herkkyudessa verrattuna lähtötason isolaatteihin. Vastaavaa herkkyuden laskua ei havaittu *in vitro* -olosuhteissa nelfinaviirille, ritonaviirille, sakinaviirille tai amprenaviirille. Ritonaviirilääkityksen jälkeen kuudella kliinisellä isolaatilla seitsemästä havaittiin ritonaviiriherkkyuden vähenemistä (2–113-kertainen lasku verrattuna lähtötason tilanteeseen). Nämä kuusi isolaattia osoittivat alentunutta herkkyttä myös nelfinaviirille *in vitro* (5–40-kertainen lasku). Sakinaviirilla hoidetulta potilaalta kerätty HI-virusisolaatti osoitti alentunutta herkkyttä sakinaviirille (7-kertainen), vastaavaa laskua ei kuitenkaan havaittu isolaatin nelfinaviiriherkkyudessa. Nelfinaviirin ja käänteiskopioijaentsyymien estäjien välillä ei todennäköisesti esiinny ristiresistenssiä, koska niillä on eri kohde-entsyymit. Kliiniset isolaatit (n = 5), joiden herkkyys tsidovudiinille, lamivudiinille tai nevirapiinille oli alentunut, säilyttivät herkkyytensä nelfinaviirille *in vitro*.

In vivo: Tutkittaessa isolaatteja, joita kerättiin yksinään nelfinaviirilla tai lääkeyhdistelmällä (nelfinaviiri + tsidovudiini ja lamivudiini tai nelfinaviiri + stavudiini) hoidetuilta potilailta, D30N-mutaation kokonaisesiintyvyys viruksen proteaasissa oli 54,8 % (n = 157). Muiden, primaariseen proteaasimestäjäresistenssiin liittyvien mutaatioiden kokonaisesiintyvyys oli 9,6 % (L90M). Sen sijaan substituutioita ei havaittu kohdissa 48, 82 eikä 84.

Kliinis-farmakodynaamis-tiedot: Nelfinaviirihoidon on todettu yksin tai muihin antiretroviraalisiin lääkkeisiin yhdistettynä alentavan viruskuormaa ja lisäävän CD4-solumäärää HIV-1 seropositivisissa potilaissa. Nelfinaviirimonoterapian yhteydessä havaittu HI-virus-RNA:n aleneminen oli väliaikaisempi ja lyhytkestoisempi kuin yhdistelmähoitolla havaittu. Nelfinaviirin vaikutusta yksin tai muihin antiretroviraalisiin lääkkeisiin yhdistettynä sairauden aktiivisuutta kuvaaviin biologisiin markkereihin, CD4-soluarvoihin ja virus-RNA:han on tutkittu useassa tutkimuksessa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla.

VIRACEPT 250 mg:n tablettien tehoa annostelulla kaksi kertaa vuorokaudessa on verrattu kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annostelun tehoon potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasimestäjiä. Satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa verrattiin nelfinaviirin annostelulla 1250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saavutettavaa HI-virus-RNA:n estovaikutusta nelfinaviirin annostelulla 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa saavutettavaan estovaikutukseen potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasimestäjiä ja jotka saivat myös sekä stavudiinia (30–40 mg kaksi kertaa vrk:ssa) että lamivudiinia (150 mg kaksi kertaa vrk:ssa).

Potilasmäärät, joiden HIV-RNA-tasot olivat laskeneet alle määrittäjärajaa (herkkä ja ultraherkkä määrittäjärajaa) viikolla 48				
Määrittäjärajaa	Analyysi	Viracept kaksi kertaa vrk:ssa (%)	Viracept kolme kertaa vrk:ssa (%)	95 % CI
Herkkä	Observed data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultraherkkä	Observed data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF = Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuneella annostuksella saavutettiin tilastollisesti merkitseväsi korkeampia nelfinaviiriin huippuplasmapitoisuuksia verrattuna kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuneeseen annostukseen. Pieniä, ei-tilastollisesti merkitseviä eroja havaittiin muissa farmakokineettisissä parametreissa; mitään suuntaa jommankumman antotavan eduksi ei havaittu. Vaikka tutkimus 542 ei osoittanut tilastollisesti merkitseviä eroja näiden kahden annostustavan tehossa potilasryhmillä, jotka muodostuivat pääasiallisesti potilaista, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasineestäjiä, on näiden havaintojen merkitys proteaasineestäjiä käyttäville potilaille tuntematon.

Eräeseen tutkimukseen osallistui 297 HIV-1 seropositiivista potilasta, joita hoidettiin yhdistelmällä tsidovudiini ja lamivudiini + nelfinaviiri (kaksi eri annosta) tai pelkästään tsidovudiinilla ja lamivudiinilla. Lähtötasolla potilaiden keskimääräinen CD4-solunäärä oli 288 solua/mm³ ja plasman keskimääräinen HI-virus-RNA:n määrä 5,21 log¹⁰ kopiota/ml (160,394 kopiota/ml). Plasman HI-virus-RNA:n keskimääräinen väheneminen oli PCR-menetelmällä mitattuna (< 400 kopiota/ml) 24 viikon kohdalla 2,33 log¹⁰ potilailla, jotka saivat nelfinaviiriä (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) tsidovudiiniin ja lamivudiiniin yhdistettynä, verrattuna 1,34 log¹⁰:een potilailla, jotka saivat pelkästään tsidovudiinia ja lamivudiinia. 81 %:lla potilaista, joita hoidettiin nelfinaviirilla (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) tsidovudiiniin ja lamivudiiniin yhdistettynä, ja 8 %:lla pelkästään tsidovudiinilla ja lamivudiinilla hoidetuista potilaista oli plasman virus-RNA-taso alle määrittäjärajaa (< 400 kopiota/ml). Keskimääräinen CD4-solunäärä 24 viikon kohdalla nousi 150 solulla/mm³ potilailla, joita hoidettiin nelfinaviirilla (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) tsidovudiiniin ja lamivudiiniin yhdistettynä ja 95 solulla/mm³ pelkästään tsidovudiinilla ja lamivudiinilla hoidetuilla potilailla. 48 viikon kohdalla noin 75 % potilaista, joita hoidettiin nelfinaviirilla (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) yhdistettynä tsidovudiiniin ja lamivudiiniin, pysyi alle määrittäjärajaa (< 400 kopiota/ml). CD4-solunäärä nousi keskimäärin 198 solulla/ml 48 viikon kohdalla tässä ryhmässä.

Kummassakaan potilasryhmässä (annostelu joko kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa) ei havaittu merkittävää eroa turvallisuudessa tai siedettävyydessä. Molemmista ryhmistä oli samassa suhteessa potilaita, jotka kokivat jonkin asteisia haittavaikutuksia tutkimuslääkkeen syy-yhteyteen katsomatta.

Tiettyjen, pääasiallisesti CYP3A:n kautta metaboloituvien HIV-1-proteaasineestäjien pitoisuuksia plasmassa voidaan nostaa antamalla samanaikaisesti matala ritonaviiriannos (ritonaviiri toimii edellä mainitun metaboliareitin estäjänä). Tämä yhteisvaikutus ilmenee usean proteaasineestäjän kohdalla; plasmapitoisuuksien nostamiseksi ja antiviraalisen tehon optimoimiseksi hoitokaavioihin on tällöin tarpeen lisätä samanaikaisesti otettava matala ritonaviiriannos ("buusteri"). Koska nelfinaviiri metaboloituu pääasiallisesti CYP2C19:n kautta ja vain osittain CYP3A:n kautta, nelfinaviiripitoisuudet eivät nouse merkittävästi samanaikaisen ritonaviiriannoksen vaikutuksesta. Siksi matalan ritonaviiriannoksen antaminen samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa ei ole tarpeen. Ei-tehostetun nelfinaviiriin turvallisuutta ja tehoa on verrattu ritonaviirilla tehostettuihin proteaasineestäjiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa hoitoihin oli yhdistetty myös muita antiretroviraalilääkkeitä.

Tutkimus M98-863 on randomisoitu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus, johon osallistui 653 aiemmin antiretroviraalilääkkeillä hoitamattomia potilasta. Tutkimuksessa verrattiin yhdistelmää

lopinaviiri + ritonaviiri (400 mg + 100 mg kaksi kertaa vrk:ssa, n = 326) nelfinaviiriin (750 mg kolme kertaa vrk:ssa, n = 327). Molemmista haaroissa käytettiin myös lamivudiinia (150 mg kaksi kertaa vrk:ssa) ja stavudiinia (40 mg kaksi kertaa vrk:ssa). Lähtötasolla keskimääräinen HIV-1-RNA oli nelfinaviiriryhmässä $4,98 \log^{10}$ kopiota/ml ja lopinaviiri/ritonaviiriryhmässä $5,01 \log^{10}$ kopiota/ml. Lähtötason CD4+-solukeskiarvo oli molemmissa ryhmissä 232 solua/mm³. 48. viikon kohdalla 63 % nelfinaviiriryhmän potilaista ja 75 % lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista saavutti HIV-1-RNA-tasot < 400 kopiota/ml, kun taas 52 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 67 %:lla lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista HIV-1-RNA-tasot olivat < 50 kopiota/ml (intent-to-treat, puuttuva arvo = hoidon epäonnistuminen). Keskimääräinen CD4+-soluarvo nousi lähtötasosta 48 viikon hoidon aikana nelfinaviiriryhmässä 195 solulla/mm³ ja lopinaviiri/ritonaviiriryhmässä 207 solulla/mm³. 48 viikkoa kestävä hoidon aikana tilastollisesti merkitsevästi suurempi määrä lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista saavutti HIV-1-RNA-tasot < 50 kopiota/ml verrattuna nelfinaviirihaaran potilaisiin.

Tutkimus APV30002 on randomisoitu, avoin kliininen tutkimus, johon osallistui 649 aiemmin antiretroviraalilääkkeillä hoitamattomaa potilasta, joilla oli pitkälle edennyt tauti. Tutkimuksessa verrattiin yhdistelmää fosamprenaviiri + ritonaviiri (1400 mg + 200 mg kerran vrk:ssa, n = 322) nelfinaviiriin (1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, n = 327). Molemmista haaroissa käytettiin myös lamivudiinia (150 mg kaksi kertaa vrk:ssa) ja abakaviiria (300 mg kaksi kertaa vrk:ssa). Lähtötasolla keskimääräinen HIV-1-RNA-taso oli $4,8 \log^{10}$ kopiota/ml molemmissa hoitoryhmissä. Lähtötason CD4+-solukeskiarvo oli nelfinaviiriryhmässä $177 \text{ solua} \times 10^6/l$ ja fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä $166 \times 10^6/l$. Yhdenvertaisuutta (non-inferiority) 48. viikon kohdalla osoitettiin 68 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 69 %:lla fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista, HIV-1-RNA-tasojen ollessa < 400 kopiota/ml, kun taas 53 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 55 %:lla fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista HIV-1-RNA-tasot olivat < 50 kopiota/ml (intent-to-treat, rebound tai keskeyttäminen = hoidon epäonnistuminen). 48. viikon kohdalla 63 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 75 %:lla lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista HIV-1-RNA-tasot olivat < 400 kopiota/ml. Lähtötason CD4+-solukeskiarvo nousi 48 viikon aikana nelfinaviiriryhmässä 207 solulla/mm³ ja fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä 203 solulla/mm³. Virologinen epäonnistuminen nelfinaviiriryhmässä oli yleisempää (17 %) kuin fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä (7 %). Hoidon seurauksena esiintyvää resistenssiä nukleosidirakenteisille käänteiskopioijaentsyymistäjille (NRTI) havaittiin merkittävästi harvemmin fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä (17 %) kuin nelfinaviiriryhmässä (57 %), $p > 0,001$.

5.2 Farmakokinetiikka

Nelfinaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-tartunnan saaneilla potilailla. Näiden kahden ryhmän välillä ei ole havaittu huomattavia eroavaisuuksia.

Imeytyminen: Yhden tai useamman suun kautta ja ruoan yhteydessä annetun, 500-750 mg:n (2-3 kpl 250 mg:n tablettia) annoksen jälkeen saavutettiin nelfinaviirin huippupitoisuudet plasmassa yleensä 2-4 tunnin kuluessa lääkkeen annosta.

Huippupitoisuus plasmassa oli toistuvan annostelun (750 mg joka 8. tunti 28 päivän ajan) jälkeen (vakautua) keskimäärin 3-4 mikrog/ml. Pitoisuus ennen seuraavaa annosta (C_{\min}) oli keskimäärin 1-3 mikrog/ml. Yksittäisen annoksen jälkeen havaittiin annossidonnaista nousua suurempi nelfinaviiripitoisuus plasmassa. Tätä ilmiötä ei kuitenkaan todettu toistuvassa annostelussa.

HIV-positiivisilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa verrattiin 1250 mg:n kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua 750 mg:n kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun 28 päivän ajan. VIRACEPTia kaksi kertaa vuorokaudessa saavien potilaiden (n = 10) nelfinaviirin C_{\max} -arvo oli $4,0 \pm 0,8$ mikrog/ml jäännöspitoisuuden ollessa aamuisin $2,2 \pm 1,3$ mikrog/ml ja iltaisin $0,7 \pm 0,4$ mikrog/ml. VIRACEPTia kolme kertaa vuorokaudessa saavien potilaiden (n = 11) nelfinaviirin huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) oli $3,0 \pm 1,6$ mikrog/ml jäännöspitoisuuden ollessa aamuisin $1,4 \pm 0,6$ mikrog/ml ja illalla $1,0 \pm 0,5$ mikrog/ml. Eroa aamun ja iltapäivän tai illan pitoisuuksissa havaittiin molemmilla annostuksilla myös terveillä vapaaehtoisilla, joilla annostelu tapahtui tarkalleen 8 tai 12 tunnin välein.

Nelfinaviirin farmakokinetiikka on samanlainen molemmilla annostustavoilla (kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa). Potilasaineistossa nelfinaviirin AUC₀₋₂₄ oli 52,8 ± 15,7 mikrog • h/ml annostuksella 1250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (n = 10) ja 43,6 ± 17,8 mikrog • h/ml annostuksella 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa (n = 11). Lääkealtistuksen matalin arvo jää vähintään kaksikymmentä kertaa suuremmaksi kuin keskimääräinen IC₉₅-arvo läpi koko annostusvälin molemmilla annostustavoilla. *In vitro* -tulosten kliininen merkitys suhteessa lääkkeen tehoon ja kliiniseen hyötyyn on tuntematon. Yksittäisen annoksen jälkeen havaittiin annossidonnaista nousua suurempi nelfinaviirimäärä plasmassa. Tätä ilmiötä ei kuitenkaan todettu toistuvassa annostelussa.

VIRACEPTin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruoan vaikutus imeytymiseen ruoansulatuskanavasta

Ruoka lisää nelfinaviirialtistusta ja vähentää nelfinaviirin farmakokineettistä vaihtelevuutta verrattuna paastotilaan. Eräissä tutkimuksissa terveet vapaaehtoiset saivat VIRACEPTia 1250 mg:n kerta-annoksen (viisi 250 mg:n tablettia) joko paastotilassa tai ruokailun yhteydessä (kolme ateriala, joissa eri kalori- ja rasvasisältö). Toisessa tutkimuksessa terveet vapaaehtoiset saivat VIRACEPTia 1250 mg:n kerta-annoksen (5 x 250 mg tablettia) joko paastotilassa tai ruokailun yhteydessä (kaksi eri rasvasisältöistä ateriala). Näiden tutkimusten tulokset esitetään lyhyesti alla.

Nelfinaviirin AUC-, C_{max}- ja T_{max}-arvojen nousu ruokailun yhteydessä verrattuna paastotilaan 1250 mg:n VIRACEPT-annoksen jälkeen (5 x 250 mg tablettia)

Kalorimäärä	Rasva - %	Terveiden vapaaehtoisten lukumäärä	AUC-arvon nousu	C _{max} -arvon nousu	T _{max} -arvon nousu (h)
125	20	n = 21	2,2-kertainen	2,0-kertainen	1,00
500	20	n = 22	3,1-kertainen	2,3-kertainen	2,00
1000	50	n = 23	5,2-kertainen	3,3-kertainen	2,00

Nelfinaviirin AUC-, C_{max}- ja T_{max}-arvojen nousu vähärasvaisen aterian (20 %) ja runsasrasvaisen aterian (50 %) kanssa verrattuna paastotilaan 1250 mg:n VIRACEPT-annoksen jälkeen (5 x 250 mg tablettia)

Kalorimäärä	Rasva -%	Terveiden vapaaehtoisten lukumäärä	AUC-arvon nousu	C _{max} -arvon nousu	T _{max} -arvon nousu (h)
500	20	n=22	3,1-kertainen	2,5-kertainen	1,8
500	50	n=22	5,1-kertainen	3,8-kertainen	2,1

Nelfinaviirialtistus suhteeseen VIRACEPTin yhteydessä nautittujen aterioiden kalorimäärän tai rasvasisällön mukaan.

Jakautuminen: Nelfinaviiri sitoutuu suuressa määrin seerumin proteiineihin (98-prosenttisesti). Näennäinen jakautumistilavuus sekä eläimillä että ihmisillä on 2-7 l/kg, ja on siten suurempi kuin elimistön nestetilavuus. Tämä viittaa nelfinaviirin laajaan penetraatioon kudoksiin.

Metabolia: *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että useat sytokromi P450 -muodot, kuten CYP3A, CYP2C19/C9 ja CYP2D6, osallistuvat nelfinaviirin metaboliaan. Yksi tärkeä ja useita vähemmän tärkeitä oksidatiivisia metaboliitteja todettiin plasmasta. Tärkein oksidatiivinen metaboliitti, M8 (tert-butyyli-hydroksi-nelfinaviiri), omaa *in vitro* emoyhdistettä vastaavan antiviraalisen tehon ja muodostuu polymorfisen sytokromi CYP2C19:n katalysoimana. M8 metaboloituu edelleen ilmeisesti CYP3A4:n katalysoimana. Tämän metaboliitin määrä normaalin CYP2C19-aktiivisuuden omaavien potilaiden plasmassa on noin 25 % nelfinaviiriin liittyvien yhdisteiden kokonaispitoisuudesta. On odotettavissa, että nelfinaviiripitoisuudet plasmassa nousevat hitaan CYP2C19-metabolian omaavilla potilailla, tai jos he saavat tehokkaita CYP2C19:n estäjiä (ks. kohta 4.5). Sitä vastoin tert-butyyli-hydroksi-nelfinaviirin pitoisuudet ovat mitättömän pieniä tai ne eivät ole mitattavissa.

Eliminaatio: Puhdistuma-arvot suun kautta annetun kerta-annoksen (24-33 l/t) jälkeen ja toistuvassa annostelussa (26-61 l/t) osoittavat, että nelfinaviirin hepaattinen hyötyosuus vaihtelee keskitasoisesta korkeaan. Terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa oli yleensä 3,5–5 tuntia. Suurin osa (87 %) suun kautta annetusta 750 mg:n annoksesta, joka sisälsi ¹⁴C-nelfinaviiria, erittyi ulosteeseen. Ulosteen kokonaisradioaktiivisuus sisälsi 22 % nelfinaviiria ja useita oksidatiivisia metaboliitteja (78 %). Vain 1-2 % annoksesta erittyi virtsaan, josta muuttumaton nelfinaviiri oli tärkein osa.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä:

Lapset:

Suun kautta annetun nelfinaviirin puhdistuma on 2-3 kertaa suurempi 2–13-vuotiailla lapsilla kuin aikuisilla, vaikkakin vaihtelu oli suuri henkilöiden välillä. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan antamalla VIRACEPT-jauhetta tai -tabletteja suun kautta ruokailun yhteydessä annoksilla, jotka ovat noin 25–30 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa. Pitoisuudet vastaavat aikuisten annoksilla 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa saavutetut pitoisuudet.

Nelfinaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu viidessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 13-vuotiaaseen. Lapset saivat VIRACEPTia joko kolme tai kaksi kertaa päivässä. Annostelu ja siihen liittyvä AUC₂₄-arvo on esitetty alla.

Yhteenveto nelfinaviirin vakaan tilan AUC₂₄-arvosta pediatriisissa tutkimuksissa

Tutkimus-numero	Annostusohjelma ¹	n ²	Ikä	Viraceptin kanssa syöty ruoka	AUC ₂₄ (mg.hr/l) Aritmeettinen keskiarvo ± SD
AG1343-524	20 (19 - 28) mg/kg kolmasti päivässä	14	2–13 vuotta	Jauhe otettiin maidon, äidinmaitovastikkeen, vanukkaan tai veden kanssa tai osana kevyttä ateriaa. Tabletti otettiin kevyen aterian kanssa	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48 - 60) mg/kg kahdesti päivässä	6	3–11 vuotta	Ruokailun yhteydessä	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34 - 45) mg/kg kolmasti päivässä	4	2–9 kuukautta	Maidon kanssa	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55 - 83) mg/kg kahdesti päivässä	12	2–9 kuukautta	Maidon kanssa	37,2 ± 19,2
PACTG-556	40 (14 - 56) mg/kg kahdesti päivässä	10	6 viikkoa 1 viikkoa	Jauhe otettiin veden, maidon, äidinmaitovastikkeen, soijamaitoseoksen, soijamaidon tai ravintolisien kanssa.	44,1 ± 27,4 45,8 ± 32,1

¹ protokollassa määritelty annos (todellinen annosväli)

² n: potilasmäärä, jolla farmakokineettiset tulokset määriteltävissä

C_{trough}-arvoja ei ole esitetty taulukossa, koska ne eivät ole saatavilla kaikista tutkimuksista

Farmakokineettisiä tuloksia on myös saatavilla 86 potilaasta (ikä 2–12 v), jotka saivat VIRACEPTia 25–35 mg/kg kolmasti päivässä tutkimuksessa AG1343-556. Tutkimuksen AG1343-556 farmakokineettisissä tuloksissa oli enemmän vaihtelua kuin muissa tutkimuksissa, jotka on tehty pediatriisella populaatiolla. AUC₂₄-arvon 95 %:n luottamusväli oli 9–121 mg.hr/l.

Kaiken kaikkiaan VIRACEPTin käyttöön lapsilla liittyy suuri vaihtelu lääkkeen altistuksessa. Syy tähän suureen vaihtelevuuteen on tuntematon, mutta voi johtua siitä, että lapsipotilaiden ruokailutavoissa on eroja.

Iäkkäät:

Farmakokineettistä tietoa ei ole saatavilla iäkkäillä.

Maksan vajaatoiminta:

Nelfinaviirin farmakokineetiikkaa moniannoksella ei ole tutkittu HIV-positiivilla potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Nelfinaviirin farmakokineetiikkaa 750 mg:n kerta-annoksen jälkeen tutkittiin maksan vajaatoimintapotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla. Verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin nelfinaviirin AUC-arvo nousi 49–69 % maksan vajaatoimintaryhmässä (Child-Turcotte luokat A - C). Tutkimustulosten perusteella ei voida antaa erityisiä annossuosituksia nelfinaviirille. Toisessa tutkimuksessa arvioitiin nelfinaviirin vakaan tilan farmakokineetiikkaa (1250 mg 2 kertaa päivässä 2 viikon ajan) aikuisilla HIV-seronegatiivisilla potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A; n=6) tai kohtalainen (Child-Pugh B; n=6) maksan vajaatoiminta. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla nelfinaviirin AUC- ja C_{max} -arvot eivät merkittävästi eronneet kontrolliryhmästä, jossa potilaiden maksan toiminta oli normaali. Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta AUC-arvo nousi 62 % ja C_{max} -arvo 22 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -tutkimustulokset osoittavat, että suurilla pitoisuuksilla nelfinaviiri ja sen aktiivinen metaboliitti M8 salpaavat kloonattuja ihmisen sydämen kaliumkanavia (HERG). HERG-kaliumkanavat salpaantuivat 20-prosenttisesti nelfinaviiri- ja M8-pitoisuuksilla, jotka olivat noin 4-5-kertaiset (nelfinaviiri) ja 70-kymmenkertaiset (M8) verrattuna keskimääräisiin, vapaisiin terapeuttisiin pitoisuuksiin ihmisillä. Sen sijaan vaikutuksia, jotka viittaisivat EKG:n QT-ajan pidentymiseen, ei havaittu vastaavilla annoksilla koirilla eikä eristetyssä sydänekudoksessa. Näiden *in vitro* -tulosten kliininen merkitys on tuntematon. Perustuen kokemukseen valmisteista, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, HERG-kaliumkanavien yli 20-prosenttinen salpaantuminen saattaa olla kliinisesti merkittävä. QT-ajan mahdollinen piteneminen on huomioitava yliannostustapauksissa (ks. 4.9).

Akuutti ja krooninen toksisuus: Akuuttia ja kroonista toksisuutta on tutkittu suun kautta annetuilla annoksilla hiirillä (500 mg/kg/päivä), rotilla (1000 mg/kg/päivä annoksille asti) ja apinoilla (800 mg/kg/päivä annoksille asti). Rotilla havaittiin maksan painon lisääntymistä ja annosriippuvaista kilpirauhasen follikulaarisia soluhypertrofiaa. Apinoilla havaittiin painon laskua ja yleistä fyysisen aktiivisuuden alentumista sekä ruoansulatuskanavan toksisuutta.

Mutageenisuus: *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset sekä metabolisella aktivaatiolla että ilman sitä ovat osoittaneet, että nelfinaviirilla ei ole genotoksista aktiivisuutta.

Karsinogeenisuus: Kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa hiirille ja rotille annettiin nelfinaviirimesilaattia suun kautta. Hiirillä ei todettu mitään merkkejä onkogeenisestä vaikutuksesta annettaessa niille jopa 1000 mg/kg vuorokausiannoksia. Rotilla vuorokausiannoksen 1000 mg/kg antaminen lisäsi kilpirauhasen follikulaarisia adenooma- ja karsinoomatapauksia verrattuna kontrolliryhmään. Systeminen altistus oli 3-4 kertaa isompi kuin ihmisille annetuilla terapeuttisilla annoksilla. Annos 300 mg/kg/vrk lisäsi kilpirauhasen follikulaarisia adenoomia. Nelfinaviirin pitkäaikainen anto rotille aiheuttaa vaikutuksia, jotka ovat yhdenmukaisia entsyymi-induktion kanssa, joka altistaa rotan, mutta ei ihmistä, kilpirauhaskasvaimille. Tulosten perusteella nelfinaviiri ei todennäköisesti ole karsinogeeninen ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe sisältää:

- mikrokiteistä selluloosaa
- maltodekstriiniä
- kaksiemäksistä kaliumfosfaattia
- krospovidonia
- hydroksiopropyylimetyyliselluloosaa
- aspartaamia (E951)
- sakkaroosipalmitaattia
- luonnollisia ja keinotekoisia makuaineita

6.2 Yhteensopimattomuudet

Maun takia tätä lääkettä ei pidä sekoittaa happamiin aineisiin (ks. kohta 4.2).

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

VIRACEPT 50 mg/g jauhetta on saatavana HDPE- muovipurkissa, jossa on polypropyleeniturvakorkki ja polyetyleenitiiviste. Pakkaus sisältää 144 g jauhetta sekä 1 g:n (valkoinen) ja 5 g:n (sininen) polypropyleenimittalusikat.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkauksessa on kaksi mittalusikkaa, valkoinen 1 g:n lusikka ja sininen 5 g:n lusikka.

1. Pyyhi toisen lusikan varren ylimääräinen jauhemäärä pois käyttämästäsi mittalusikasta, jotta mitattu määrä olisi tarkka.
2. Sekoita jauhe veteen, maitoon, äidinmaidonvastikkeeseen, soijamaitoon, ravintolisiin tai vanukkaisiin.
3. Älä sekoita jauhe happamiin ruokiin tai juomiin
4. Sekoitettu jauheseos suositellaan käytettäväksi kuuden tunnin sisällä sekoittamisesta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/054/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. tammikuuta 1998

Uudistamispäivämäärä: 23. tammikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VIRACEPT 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää nelfinaviirimesilaattia vastaten 250 mg nelfinaviiria.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sininen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VIRACEPT on indisoitu immuunikatovirus (HIV-1) -tartunnan saaneiden aikuisten, nuorten, 3-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon.

Nelfinaviirin valinnan proteaasimestäjiä käyttäville potilaille tulee perustua yksilölliseen virusvastustuskyvyn testaamiseen ja aikaisempaan hoitoon.

Katso kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkäriin tulisi aloittaa VIRACEPT-hoito.

VIRACEPT annetaan suun kautta ja aina ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Yli 13-vuotiaat potilaat: Kalvopäällysteisten VIRACEPT 250 mg:n -tablettien suositusannos on **1250 mg (viisi tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 750 mg (kolme tablettia) kolme kertaa vuorokaudessa** suun kautta.

Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annostelun tehoa on verrattu kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun pääasiallisesti potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasimestäjiä (ks. kohta 5.1).

3-13-vuotiaat potilaat: Lapsille suositellaan aloitusannosta on **50–55 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 25-35 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa.**

Suosittelun VIRACEPT-tablettiannos **3–13-vuotiaille lapsille kaksi kertaa vuorokaudessa** on seuraava:

3–13-vuotiaiden lasten kaksi kertaa vuorokaudessa otettava annos	
<u>Potilaan paino (kg)</u>	<u>Kalvopäällysteisten VIRACEPT 250 mg:n tablettien määrä/annos*</u>
18 - 22 kg	4
yli 22 kg	5

Suosittelun VIRACEPT-tablettiannos **3-13-vuotiaille lapsille kolme kertaa vuorokaudessa** on esitetty alla olevassa taulukossa. **Lapsille, joiden painot ovat välillä 10,5 - 12 kg, 12 - 14 kg ja 18 - 22 kg,**

annettavat tablettimäärät vaihtelevat aterioittain. Taulukossa on annosteluohje, jolla varmistetaan, että Viraceptia annetaan oikea painoon perustuva kokonaisannos joka päivä.

Lääkärin on neuvottava omaishoitajaa seuraamaan tarkasti lapsen painoa, jotta voidaan varmistua oikeasta kokonaispäiväannoksesta. Lääkärin on myös kerrottava omaishoitajalle hoito-ohjeen noudattamisen tärkeydestä ja, että oikea määrä tabletteja on otettava jokaisella aterialla.

3–13-vuotiaiden lasten kolme kertaa vuorokaudessa otettava annos

Potilaan paino (kg)	Suositeltu tablettien määrä aterioittain			Tablettien kokonaismäärä vuorokaudessa
	Tablettien määrä aamiaisella	Tablettien määrä lounaalla	Tablettien määrä päivällisellä	
7.5 - 8.5 kg	1	1	1	3
8.5 - 10.5 kg	1	1	1	3
10.5 – 12 kg*	2	1	1	4
12 – 14 kg*	2	1	2	5
14 – 16 kg	2	2	2	6
16 – 18 kg	2	2	2	6
18 – 22 kg*	3	2	2	7
yli 22 kg	3	3	3	9

* Kyseisen painoisille lapsille annetaan vaihtelevat määrät tabletteja vuorokauden aikana. Virologisia ja immunologisia vasteita on seurattava näillä lapsilla, jotta voidaan varmistua hoitovasteen saamisesta.

Jos potilas ei pysty nielemään, tabletit voidaan sekoittaa puoleen lasilliseen vettä lusikalla hyvin sekoittaen. Kun tabletit ovat hajonneet, sameaa liuosta on sekoitettava hyvin ja nautittava välittömästi. Täyden annoksen varmistamiseksi lasi huuhdellaan vedellä ja vesiliuos juodaan.

Happamia ruokia tai mehuja (esim. appelsiini-, omenamehua tai omenasosetta) ei suositella yhdessä VIRACEPTin kanssa, sillä yhdistelmä saattaa aiheuttaa karvaan maun. VIRACEPT-suspensio on otettava aterian yhteydessä.

Lääkärin on varmistettava, että omaishoitaja on ymmärtänyt hoito-ohjeen seurannan tärkeyden ja oikean tavan valmistaa ja annostella Viracept-tabletteja lapsella kussakin painoluokassa.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista HIV positiivisista potilaista ei ole spesifistä tietoa, eikä erityisiä annossuosituksia siksi voida antaa (ks. kohta 4.4). Nelfinaviiri metaboloituu ja poistuu elimistöstä pääasiallisesti maksan kautta. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoa eikä erityisiä annossuosituksia siksi voida antaa (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, jos VIRACEPTia annetaan potilaille, jotka kärsivät munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle.

Samanaikainen käyttö kapean terapeuttisen ikkunan omaavien lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4-substraatteja [esim. terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, amiodaroni, kinidiini, pimotsidi, triatsolaami, suun kautta annettu midatsolaami (parenteraalisesti annetun midatsolaamin käyttöön liittyvät varotoimet, ks. kohta 4.5), torajyväalkaloidit, lovastatiini ja simvastatiini, alfutsosiini ja sildenafiliili pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä (sildenafilin ja muiden PDE5-estäjien käyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohta 4.5)].

Voimakkaat CYP3A-induktorit (esim. rifampisiini, fenobarbitaali ja karbamatsepiini) voivat alentaa nelfinaviirin pitoisuuksia plasmassa.

Samanaikainen käyttö rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5), koska altistuminen nelfinaviirille vähenee. Lääkärit eivät saa määrätä voimakkaita CYP3A-induktoreita yhdessä

Viraceptin kanssa, vaan heidän tulisi harkita muita vaihtoehtoja potilaan käyttäessä VIRACEPTia (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää nelfinaviirihoiton aikana, koska samanaikainen käyttö voi alentaa nelfinaviiripitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa nelfinaviirin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.5).

VIRACEPTia ei pidä käyttää yhdessä omepratsolin kanssa, koska altistuminen nelfinaviirille ja sen aktiiviselle metaboliitille M8 (tert-butyylhydroksi-nelfinaviiri) vähenee. Tämä voi johtaa heikentyneeseen virologiseen vasteeseen ja voi mahdollisesti aiheuttaa resistenssiä VIRACEPTille (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille tulisi kertoa, että VIRACEPT ei paranna HIV-infektiota, ja että he edelleen voivat sairastua infektioihin tai muihin tauteihin, jotka liittyvät HIV-infektioon. Lisäksi on kerrottava, että VIRACEPTin ei ole todettu vähentävän riskiä tartuttaa HI-virusta sukupuoliyhteydessä tai veren välityksellä.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä:

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleisinfektio ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Maksasairaus:

Nelfinaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toimintahäiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoidoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti henkeä uhkaavia maksahaittoja. Jos hepatiitti B:n tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, on syytä tutustua myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoidoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairaudesta todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista. Nelfinaviirin käyttöä komplikaatioita maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Tällaisten tutkimusten puuttuessa varovaisuutta on noudatettava, koska nelfinaviiripitoisuudet voivat nousta ja/tai maksasäntsymiarvot kohota.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa kolkisiinia yhdessä VIRACEPTin kanssa.

Osteonekroosi:

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syytä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Munuaisten vajaatoiminta:

Koska nelfinaviiri sitoutuu laajasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että poistuminen hemo- tai dialyysissä olisi huomattava. Erityisiä varotoimia tai annoksen muuttamista ei siksi ole tarpeen tässä potilasryhmässä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa kolkisiinia yhdessä VIRACEPTin kanssa.

Diabetes mellitus ja hyperglykemia: Diabetes mellituksen puhkeamista, hyperglykemiaa tai olemassa olevan diabetes mellituksen pahenemista on raportoitu proteaasineistäjää saavilla potilailla. Joissakin näistä tapauksista hyperglykemia oli vakava ja eräissä tapauksissa siihen liittyi myös ketoasidoosia. Monilla potilailla oli tulkintaa vaikeuttavia sairauksia, ja osaan niistä vaadittiin lääkkeitä, jotka ovat olleet yhteydessä diabeteksen tai hyperglykemian kehittymiseen.

Hemofiliapotilaat: Tyypin A ja B hemofiliapotilailla, joita on hoidettu proteaasineistäjillä, on raportoitu useita tapauksia, joissa verenvuototaipumus on lisääntynyt, mm. spontaaneja ihohematomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäannos faktori VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista oli mahdollista jatkaa proteaasineistäjähoitoa tai aloittaa hoito uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Lipodystrofia: Antiretroviraaliseen yhdistelmä-lääkitykseen on liittynyt joillakin HIV-potilailla elimistön rasvan uudelleenjakautumista (hankittu lipodystrofia). Näiden vaikutusten pitkäaikaisseurauksia ei toistaiseksi tunneta eikä tietoja syntyvästä ole riittävästi. Oletetaan, että viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasineistäjien käyttöön ja lipoatrofia nukleosidirekineisten käänteiskopioijaentsyymien (NRTI) käyttöön. Lipodystrofiariskiä lisäävät yksilölliset tekijät, kuten korkeampi ikä, ja lääkehoitoon liittyvät tekijät, esim. pitkäkestoisempi antiretroviraalinen lääkehoito ja siihen liittyvät metaboliset häiriöt. Potilaiden kliinisessä tutkimuksessa tulee tarkkailla rasvan uudelleenjakautumisesta kertovia fyysisiä merkkejä. Seerumin lipidi- ja glukoosiarvojen mittausta on syytä harkita. Lipidihäiriöt tulisi hoitaa asianmukaisella tavalla (ks. 4.8).

VIRACEPTin samanaikaista ottamista salmeterolin kanssa ei suositella. Yhdistelmä voi johtaa salmeteroliin liitettyjen kardiovaskulaaristen häiriötapauksien kohonneeseen riskiin. Näitä häiriötapauksia ovat esim. QT-ajan pidennys, palpitaatiot ja sinustakykardia.

PDE5-estäjät: Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä sildenafiliä, tadalafilia tai vardenafilia erektiohäiriön hoitoon VIRACEPTiä käyttäville potilaille. On odotettavissa, että näiden lääkkeiden samanaikainen ottaminen VIRACEPTin kanssa nostaa niiden pitoisuutta ja tämä voi aiheuttaa häiriötapauksia, kuten hypotensioa ja väsymystä, näköhäiriöitä ja pitkittynyttä erektiota (ks. kohta 4.5). Pulmonaalihypertension hoitoon määrättyä sildenafiliä on vasta-aiheista VIRACEPTin kanssa samanaikaisesti käytettynä (ks. 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statinit): HMG-CoA-reduktaasin estäjillä voi olla yhteisvaikutuksia proteaasineistäjien kanssa ja myöskin, mukaan lukien rhabdomyolyyisin, riski suurenee. Proteaasineistäjien samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista. Muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä voi myös olla yhteisvaikutuksia proteaasineistäjien kanssa ja niitä on käytettävä varoen.

VIRACEPTin samanaikaista ottamista salmeterolin kanssa ei suositella. Yhdistelmä voi johtaa salmeteroliin liitettyjen kardiovaskulaaristen häiriötapauksien kohonneeseen riskiin. Näitä häiriötapauksia ovat esim. QT-ajan pidennys, palpitaatiot ja sinustakykardia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nelfinaviiri metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 isoentsyymien CYP3A4 ja CYP2C19 kautta (ks. kohta 5.2). Nelfinaviiri on myös CYP3A4-entsyymien inhibiittori. *In vitro* -tietojen perusteella nelfinaviiri ei todennäköisesti estä muita sytokromi P450 -muotoja terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Yhdistettynä muihin lääkkeisiin: Varovaisuutta tulisi noudattaa aina annettaessa VIRACEPTiä samanaikaisesti CYP3A4:n induktoreiden tai estäjien ja/tai substraattien kanssa. Nämä lääkeaineyhdistelmät saattavat vaatia annoksen säätämistä (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.8).

CYP3A4-substraattit: Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista seuraavien CYP3A4-substraattien ja kapean terapeuttisen ikkunan omaavien lääkkeiden kanssa: terfenadiini, astemitsoli, sisapridi,

amiodaroni, kinidiini, torajyväalkaloidit, pimotsidi, oraalinen midatsolaami, triatsolaami, alfutsosiini ja sildenafili käytettäessä sitä pulmonaalihypertension hoidossa (ks. kohta 4.3).

On odotettavissa, että proteaasineestäjän ja sildenafilin samanaikainen käyttö nostaa sildenafilin pitoisuutta veressä huomattavasti. Tämä yhdistelmä saattaa lisätä sildenafilin käyttöön liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyttä. Tällaisia haittavaikutuksia ovat mm. hypotensio, näkömuutokset ja priapismi.

Muiden CYP3A4-substraattien osalta voi olla tarpeen pientää annosta tai harkita vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä (taulukko 1).

Flutikasonipropionaatin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö saattaa nostaa flutikasonipropionaatin plasmapitoisuutta. Harkitse eri metaboliareittiä (ei CYP3A4) erittyvien vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä kuten beklometasonia.

Tratsodonin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö saattaa nostaa tratsodonin plasmapitoisuutta. Tratsodoniannoksen pienentämistä on harkittava.

Nelfinaviirin käyttö yhdessä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa voi nostaa näiden aineiden pitoisuutta plasmassa ja yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Harkitse eri metaboliareittiä (ei CYP3A4) erittyvien vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä kuten pravastatiinia tai fluvastatiinia. Muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä voi myös olla yhteisvaikutuksia proteaasineestäjän kanssa, ja niitä on käytettävä varoen.

VIRACEPTin samanaikaista ottamista salmeterolin kanssa ei suositella. Yhdistelmä voi johtaa salmeteroliin liitettyjen kardiovaskulaaristen haittatapahtumien kohonneeseen riskiin. Näitä haittatapahtumia ovat esim. QT-ajan pidennys, palpitaatiot ja synkopykardia.

Varfariinin ja VIRACEPTin samanaikainen käyttö voi vaikuttaa varfariinipitoisuuteen. Suositellaan, että terapeutinen antikoagulaatiotaso (INR-tavoitetaso, International Normalised Ratio) seurataan huolellisesti VIRACEPT-hoidon aikana, etenkin hoidon alussa.

Metaboliaan vaikuttavat entsyymi-induktorit: Voimakkaat CYP3A-induktorit (esim. rifampisiini, fenobarbitaali ja karbamatsipiini) voivat alentaa nelfinaviirin pitoisuuksia plasmassa. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos nelfinaviiria annetaan samanaikaisesti CYP3A4-isoentsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa. On odotettavissa, että plasman midatsolaamipitoisuudet nousevat merkittävästi korkeammiksi, kun midatsolaami annetaan suun kautta. Siksi nelfinaviiria ei saa antaa samanaikaisesti oraalisen midatsolaamin kanssa, jos nelfinaviiria annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, hoito tulisi toteuttaa tehohoitoyksikössä, jossa voidaan varmistaa huolellinen kliininen seuranta. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulisi harkita, varsinkin jos annetaan useampia midatsolaamiannoksia (taulukko 1).

Metaboliaan vaikuttavat entsyymineestäjät: Nelfinaviirin ja CYP2C19-estäjien (esim. flukonatsoli, fluoksetiini, paroksetiini, lansopratsoli, imipramiini, amitriptyliini ja diatsepaami) samanaikaisen antamisen voidaan odottaa vähentävän nelfinaviirin päämetaboliitin, M8 (tert-butyylhydroksinelfinaviiri), muodostumista, samalla kun nelfinaviirin pitoisuudet plasmassa nousevat (ks. kohta 5.2). Vähäinen tieto kliinisistä tutkimuksista osoittaa, ettei kliinisesti merkittävää vaikutusta turvallisuuteen tai tehoon ole odotettavissa potilailla, jotka käyttävät jotain yllä mainituista lääkkeistä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa. Tällaista vaikutusta ei voida kuitenkaan varmuudella poissulkea.

Taulukossa 1 on lisätietoja nelfinaviirin yhteisvaikutuksista tiettyjen aineiden kanssa (nelfinaviirin vaikutukset samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja muiden lääkkeiden vaikutukset nelfinaviirin farmakokinetiikkaan).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkkeen kanssa

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Nukleosidit (NRTI)		
		Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu nelfinaviiriin ja nukleosidijohdosten välillä (erityisesti tsidovudiini yhdistettynä lamivudiiniin, stavudiini yksinään ja stavudiini yhdistettynä didanosiniin). Tällä hetkellä ei ole saatu näyttöä tsidovudiinin riittämättömästä keskushermostovaikutuksesta, joka voisi olla yhteydessä tsidovudiinipitoisuuksien pienen laskuun plasmassa annettaessa sitä samanaikaisesti nelfinaviiriin kanssa. Koska didanosiniin suositellaan annettavaksi tyhjän vatsaan, VIREACEPT tulisi antaa (ruokaa kanssa) tunti didanosiniin jälkeen tai yli 2 tuntia ennen sitä.
Proteaasinestäjät (PI)		
Ritonaviiri kerta-annos 500 mg (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa, 6 vrk:n ajan)	Ritonaviiri AUC ↔ Ritonaviiri Cmax ↔ Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää
Ritonaviiri 500 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 3 annosta (Nelfinaviiri kerta-annos 750 mg)	Ritonaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 152 %	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää
Ritonaviiri 100 mg tai 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa (nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, aamuannostelu)	Ritonaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 20% Metaboliitti (M8) AUC ↑ 74%	Ritonaviiriannosten välillä (joko 100 mg tai 200 mg kahdesti vrk:ssa) ei havaittu merkittävää eroa nelfinaviiriin ja M8:n AUC-arvojen nousussa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei ole vielä varmistettu.
Ritonaviiri 100 mg tai 200 mg kaksi kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, ilta-annostelu)	Ritonaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 39 % Metaboliitti (M8) AUC ↑ 86%	
Indinaviiri kerta-annos 800 mg (nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa, 7 vrk:n ajan) Indinaviiri 800 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan (Nelfinaviiri kerta-annos 750 mg)	Indinaviiri AUC ↑ 51% Indinaviiri Cmax ↔ Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu Indinaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 83%	Yhdistelmän (indinaviiri + nelfinaviiri) turvallisuutta ei ole varmistettu
Sakinaviiri kerta-annos 1200 mg (Nelfinaviiri 750 mg 750 mg kolme kertaa vrk:ssa, 4 vrk:n ajan) Sakinaviiri 1200 mg kolme kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri kerta-annos 750 mg)	Sakinaviiri AUC ↑ 392% Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu Sakinaviiripitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 30%	
Amprenaviiri 800 mg kolme kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Amprenaviiri AUC ↔ Amprenaviiri Cmin ↑ 189 % Nelfinaviiri AUC ↔	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyyminestäjät (NNRTI)</i>		
Efavirentsi 600 mg kerran vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Efavirentsi AUC ↔ Nelfinaviiri AUC ↓ 20 %	Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse säätää
Delavirdiini 400 mg kolme kertaa vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Delavirdiini AUC ↓ 31 % Nelfinaviiri AUC ↑ 107 %	Yhdistelmän turvallisuus on tuntematon, yhdistelmää ei suositella
Nevirapiini		Annoksen säätäminen ei ole tarpeen annettaessa nevirapiinia nelfinaviirin kanssa
<i>Infektiolääkkeet</i>		
Rifabutiini 300 mg kerran vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Rifabutiini AUC ↑ 207 % Nelfinaviiri AUC ↓ 32 %	Rifabutiinin annosta on pienennettävä 150 mg:aan kerran vrk:ssa annettaessa sitä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (750 mg kolmesti vrk:ssa tai 1250 mg kahdesti vrk:ssa). Rifabutiinin annosta on pienennettävä 150 mg:aan kerran vrk:ssa annettaessa sitä samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (750 mg kolmesti vrk:ssa tai 1250 mg kahdesti vrk:ssa).
Rifabutiini 150 mg kerran vrk:ssa (Nelfinaviiri 750 mg kolme kertaa vrk:ssa)	Rifabutiini AUC ↑ 83 % Nelfinaviiri AUC ↓ 23 %	
Rifampisiini 600 mg kerran vrk:ssa, 7 vrk:n ajan (Nelfinaviiri 750 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan)	Rifampisiinipitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↓ 82%	Rifampisiinia ei saa käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa
Ketokonatsoli	Ketokonatsolipitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↑ 35%	Nelfinaviirin ja voimakkaan CYP3A-estäjän, ketokonatsolin, samanaikainen antaminen johti nelfinaviirin AUC-arvon 35-prosenttiseen nousuun plasmassa. Nelfinaviiripitoisuuden muutosta ei pidetä kliinisesti merkittävänä eikä annosta ole tarpeen säätää annettaessa ketokonatsolia ja nelfinaviiria samanaikaisesti.
<i>Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet</i>		
17 alfa-etinyyliestradioli 35 mikrog kerran vrk:ssa 15 vrk:n ajan (Nelfinaviiri 750 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan)	Etinyyliestradioli AUC ↓ 47% Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu	Etinyyliestradiolia sisältäviä ehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa. Muita ehkäisyvaihtoehtoja on harkittava.
Noretindroni 0.4 mg kerran vrk:ssa 15 vrk:n ajan (Nelfinaviiri 750 mg joka 8. tunti, 7 vrk:n ajan)	Noretindroni AUC ↓ 18% Nelfinaviiripitoisuuksia ei mitattu	Noretindronia sisältäviä ehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa. Muita ehkäisyvaihtoehtoja on harkittava.

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)		
		Koska kohonneet HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, rabdomyolyyysi mukaan lukien, näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä nelfinaviirin kanssa ei suositella.
Simvastatiini tai lovastatiini (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa)	Simvastatiini AUC ↑ 505 % Nelfinaviiri AUC ↔ pitoisuuksia ei mitattu	Simvastatiinin tai lovastatiinin ja nelfinaviirin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. vasta-aiheet).
Atorvastatiini 10 mg kerran vrk:ssa (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa)	Atorvastatiini AUC ↑ 74 % Nelfinaviiri n AUC-pitoisuuksia ei mitattu	Atorvastatiinin metabolia on vähemmän riippuvainen CYP3A4-entsyymistä. Käytettäessä yhdessä nelfinaviirin kanssa, atorvastatiiniannos tulisi olla pienin mahdollinen.
Pravastatiini, fluvastatiini, rosuvastatiini		Pravastatiinin ja fluvastatiinin metaboliat eivät ole riippuvaisia CYP3A4-entsyymistä, eikä yhteisvaikutuksia nelfinaviirin kanssa ole odotettavissa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjillä on indisoitu, suositellaan nelfinaviirin kanssa käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia. Rosuvastatiinia ja nefinaviiria voidaan antaa yhdessä, potilaita tulisi silloin seurata tarkasti.
Kouristuslääkkeet		
Fenytoiini 300 mg kerran vrk:ssa, 7 vrk:n ajan (Nelfinaviiri 1250 mg kahdesti vrk:ssa, 14 vrk:n ajan)	Fenytoiini AUC ↓ 29% Vapaa fenytoiini ↓ 28%	Nelfinaviiriannoksen säätöä ei suositella. Nelfinaviiri voi alentaa fenytoiinin AUC-arvoa, fenytoiinipitoisuuksia tulisi siksi seurata käytettäessä nelfinaviiria samanaikaisesti.
Protonipumpun estäjät		
Omepratsoli 20 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 4 vrk:n ajan (30 min ennen nelfinaviiria annettuna) (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 4 vrk:n ajan)	Omepratsolipitoisuuksia ei mitattu Nelfinaviiri AUC ↓ 36% Nelfinaviiri Cmax ↓ 37% Nelfinaviiri Cmin ↓ 39% Metaboliitti (M8) AUC ↓ 92% Metaboliitti (M8) Cmax ↓ 89% Metaboliitti (M8) Cmin ↓ 75%	Omepratsolia ei pitäisi antaa yhdessä nelfinaviirin kanssa. Nelfinaviirin imeytyminen voi vähentyä, jos mahan pH nousee (syystä riippumatta). Nelfinaviirin ja omepratsolin samanaikainen käyttö voi heikentää virologista vastetta. Samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheinen. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä nelfinaviiria yhdessä muiden protonipumpun estäjien kanssa.

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Sedatiivit/anksiolyytit		
Midatsolaami	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty nelfinaviiriin ja bentsodiatsepiiniin samanaikaisesta käytöstä.	Midatsolaami metaboloituu laajalti CYP3A4:n välityksellä. Samanaikaisesti nelfinaviiriin kanssa käytettynä tämän bentsodiatsepiinin pitoisuus voi nousta huomattavasti. Muilla CYP3A4:n estäjillä tehtyjen tutkimustulosten perusteella on odotettavissa, että midatsolaamipitoisuudet ovat merkittävästi korkeammat, kun midatsolaami annetaan suun kautta. Siksi nelfinaviiriä ei saa antaa samanaikaisesti oraalisen midatsolaamin kanssa, jos nelfinaviiriä annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, hoito tulisi toteuttaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa paikassa, jossa voidaan varmistaa tarkka kliininen seuranta ja asianmukaiset hoitotoimenpiteet hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta. Midatsolaamiannoksen säätämistä tulisi harkita, varsinkin jos annetaan useampia midatsolaamiannoksia.
H₁-reseptorisalpaajat, 5HT agonistit		
Terfenadiini, astemitsoli, sisapridi	Nelfinaviiri lisää terfenadiinin pitoisuutta plasmassa. Samanlaisia yhteisvaikutuksia on mahdollisia myös astemitsolin ja sisapridin kanssa.	Nelfinaviiriä ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa, sillä yhteiskäyttö voi mahdollisesti johtaa vakaviin ja/tai hengenvaarallisiin sydämen rytmihäiriöihin.
Endoteelireseptorien salpaajat		
Bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Bosentaanin ja nelfinaviiriin samanaikainen käyttö voi nostaa bosentaanin plasmapitoisuutta.	Siedettävyyden arvioimiseksi potilaita on seurattava, kun bosentaania annetaan yhdessä nelfinaviiriin kanssa.
Analgeetit		
Metadoni 80 mg ± 21 mg kerran vrk:ssa 7-kuukauden ajan (Nelfinaviiri 1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, 8 vrk:n ajan)	Metadoni AUC ↓47%	Kukaan potilaista ei tässä tutkimuksessa kokenut vieroitusoireita, mutta farmakokineettisten muutosten takia on odotettavissa, että tätä lääkeyhdistelmää käyttävistä potilaista joku saattaa kokea vieroitusoireita. Metadoniannoksen nostaminen voi tällöin olla tarpeen. Metadonin AUC-arvo voi laskea käytettäessä sitä samanaikaisesti nelfinaviiriin kanssa, jolloin metadoniannoksen nostaminen voi olla tarpeen.

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nefinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Inhaloitava tai nenään annosteltava steroidi		
Flutikasoni	↑Flutikasoni	Flutikasonipropionaatin ja VIRACEPTin samanaikainen käyttö saattaa nostaa flutikasonipropionaatin plasmapitoisuutta. Käytä harkiten. Erityisesti pitkäaikaiskäytössä on syytä harkita eri metaboliareittiä (ei CYP3A4) erittyvien vaihtoehtoisten valmisteiden käyttöä kuten beklometasonia.
Masennuslääkkeet		
Tratsodoni	↑Tratsodoni	Tratsodonin ja VIRACEPTin samanaikainen käyttö saattaa nostaa tratsodonin plasmapitoisuutta. Yhdistelmää on käytettävä harkiten, ja tratsodonin annoksen pienentämistä on harkittava.
Fosfodiesteraasi tyyppi-5:n (PDE5) estäjät pulmonaalihypertension (PAH) hoitoon		
Tadalafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tadalafiilin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa tadalafiilin plasmapitoisuutta.	Pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä tadalafiilia ei suositella käytettäväksi yhdessä nefinaviirin kanssa.
Sildenafilfiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Sildenafilfiilin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa sildenafilfiilin plasmapitoisuutta.	Sildenafilfiili on vasta-aiheista annettaessa yhdessä VIRACEPTin kanssa (ks. vasta-aiheet).
Fosfodiesteraasi tyyppi-5:n (PDE5) estäjät erektiohäiriöiden hoitoon		
Tadalafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tadalafiilin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa tadalafiilin plasmapitoisuutta.	Tehostettu seuranta suurentuneeseen tadalafiilialtistukseen liittyvien haittatapahtumien varalta.
Sildenafilfiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Sildenafilfiilin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa sildenafilfiilin plasmapitoisuutta.	Sildenafilfiilin suurin suositeltu aloitusannos 48 tunnin aikana on 25 mg. Tehostettu seuranta suurentuneeseen sildenafilfiilialtistukseen liittyvien haittatapahtumien varalta.
Vardenafiili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Vardenafiilin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa vardenafiilin plasmapitoisuutta.	Tehostettu seuranta suurentuneeseen vardenafiilialtistukseen liittyvien haittatapahtumien varalta.
Kihti-lääke		
Kolkisiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kolkisiinin ja nefinaviirin samanaikainen käyttö voi nostaa kolkisiinin plasmapitoisuutta.	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon tauottamista suositellaan potilaille, joiden munuais- ja maksatoiminta on normaali. Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaille ei pidä antaa kolkisiinia yhdessä nefinaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet terapia-alueittain (tutkimuksessa käytetty nelfinaviiriannos)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin Muutos %	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Rohdosvalmisteet		
Mäkikuisma	Plasman nelfinaviiripitoisuudet voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä ja/tai kuljettajavalkuaisia.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa. Jos potilas jo käyttää mäkikuismaa, käyttö lopetetaan ja viruspitoisuudet sekä mahdollisuuksien mukaan myös nelfinaviiripitoisuudet tarkastetaan. Nelfinaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan, ja nelfinaviirin annosta voidaan joutua muuttamaan. Mäkikuisman induktiovaikutus voi kestää ainakin kaksi viikkoa käytön lopettamisen jälkeen.

↑ osoittaa nousua, ↓ osoittaa laskua, ↔ osoittaa vähäistä muutosta (< 10 %).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Rotilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu hoitoon liittyviä haittavaikutuksia annoksilla, joissa systeeminen altistus vastasi kliinisellä annoksella saavutettavia arvoja. Kliininen kokemus valmisteiden käytöstä raskaana olevilla naisilla on rajallinen. VIRACEPTia tulisi määrätä raskauden aikana vain, jos odotettu hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön kohdistuva riski.

On suositeltavaa, että HIV-tartunnan saaneet naiset eivät missään olosuhteissa imetä. Näin voidaan välttää HI-viruksen siirtyminen lapseen. Rotakokeissa on todettu, että nelfinaviiri erittyy äidinmaitoon. Nelfinaviirin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettäviä äitejä on neuvottava lopettamaan imettäminen VIRACEPT-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

VIRACEPTin vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on merkityksetön.

4.8 Haittavaikutukset

VIRACEPT 250-mg:n tablettien turvallisuutta on tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yli 1300 potilaalla. Naissä tutkimuksissa enemmistö potilaista sai joko 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa joko yksinään tai nukleosidijohdosten kanssa tai 1250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa nukleosidijohdosten kanssa. Seuraavat haittatapahtumat (ts. haittavaikutukset), joiden syy-yhteys nelfinaviiriin on vähintään mahdollinen, ovat yleisimmin raportoituja: ripuli, pahoinvointi ja ihottuma. Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset nelfinaviirilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista

Taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista. Taulukossa mainitaan myös ne huomattavat laboratorioarvojen poikkeamat, joita on havaittu 48 viikon kohdalla käytettäessä nelfinaviiriä.

Taulukko 2: Haittavaikutusten ja huomattavien laboratorioarvojen poikkeamien esiintyvyys faasin II ja III tutkimuksissa. (Hyvin yleinen ($\geq 10\%$), yleinen ($\geq 1\%$ ja $< 10\%$))

<i>Elinjärjestelmä</i>	Haittavaikutus	
Tapahtuman esiintyvyys	Gradus III & IV	Kaikki luokat
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen		Ripuli
Yleinen		Pahoinvointi, ilmavaivat
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Yleinen		Ihottuma
<i>Tutkimukset</i>		
Yleinen		Kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja, neutropenia, kohonnut CK-arvo, neutrofiilimäärän lasku

Lapset ja nuoret:

Pediatrisissa hoitotutkimuksissa yhteensä noin 400 potilasta sai nelfinaviiria jopa 96 viikkoa (tutkimukset 524, 556, PACTG 377/725 ja PENTA-7). Haittavaikutusprofiili pediatrisissa tutkimuksissa oli samankaltainen kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Ripuli oli lapsilla useimmin raportoitu haittatapahtuma. Neutropenia/leukopenia oli yleisin havaittu laboratorioarvojen poikkeavuus. Alle 13 % potilaista lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi näiden tutkimusten aikana.

Markkinoilletulon jälkeinen kokemus nelfinaviirilla

Alempana esitetään kohdassa 4.8 aikaisemmin mainitsemattomia, lääkkeen markkinoilletulon jälkeen raportoituja, spontaaneja, sekä vakavia että ei-vakavia haittavaikutuksia, joiden syy-yhteyttä nelfinaviiriin ei voida sulkea pois. Näissä tapauksissa nelfinaviiria käytettiin ainoana proteaasinestäjänä tai yhdistettynä muuhun antiretroviraalilääkitykseen. Koska nämä tiedot tulevat spontaaniraporttijärjestelmästä, haittavaikutusten esiintyvyyksiä ei ole tuntematon.

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Yliherkkyysreaktiot, kuten bronkospasmi, kuume, kutina, kasvojen turvotus ja ihottuma (makulopapulaarinen tai suurirakkulainen).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinainen - harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Antiretroviraaliseen yhdistelmä-lääkitykseen on liittynyt joillakin HIV-potilaille elimistön rasvan uudelleenjakautumista (hankittu lipodystrofia). Siihen liittyy ihonalaisen rasvan väheneminen kehon ääreisosissa ja kasvoissa, vatsaontelon ja viskeraalisen rasvan lisääntyminen, rintojen suureneminen ja rasvan kertyminen niskaan (lipohypertrofia, 'bii-onikyhmy').

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Diabetes mellituksen puhkeaminen tai paheneminen.

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Oksentelu; haimatulehdus/kohonneet amylaasiarvot.

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Vatsan turvotus.

Maksa ja sappi:

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatiitti, maksatulehdus, kohonneet maksaentsyymiarvot ja keltaisuus, kun nelfinaviiria käytetään yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt:

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): CK:n nousua, lihaskipua ja lihastulehdusta sekä rhabdomyolyyssia on raportoitu proteaasinestäjien käytön yhteydessä, erityisesti silloin, kun näitä lääkkeitä on käytetty yhdessä nukleosidijohdosten kanssa.

Verisuonisto:

Harvinainen ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hemofiliapotilaiden lisääntynyt spontaani verenvuototaipumus.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Hyvin harvinainen ($\leq 0,01$ %) mukaan lukien yksittäiset raportit: Erythema multiforme.

Lapsipotilaat:

Markkinoille tulon jälkeinen on lisäksi raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: hypertriglyseridemia, anemia, kohonnut veren maitohappotasoa ja keuhkokuume. Näiden haittavaikutusten yleisyys on tuntematon, koska tiedot on kerätty spontaani raportointijärjestelmän kautta.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Antiretroviraalisen yhdistelmähoitoon yhteydessä esiintyy myös aineenvaihdunnan poikkeavuuksia, kuten kohonnutta veren triglyseridi- ja kolesterolitasoja, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

VIRACEPTin akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän kokemusta. Spesifistä antidoottia nelfinaviiriin yliannostukselle ei ole. Imeytymättömän nelfinaviirin poisto elimistöstä toteutetaan tarvittaessa potilasta oksettamalla tai vatsahuuhtelulla. Aktiivihämeen antaminen voi myös auttaa imeytymättömän nelfinaviiriin poistamisessa elimistöstä, koska nelfinaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti poista sitä merkittävässä määrin verestä.

Nelfinaviiriin yliannostukseen saattaa liittyä EKG:n QT-ajan pidentymistä (ks. myös kohta 5.3) Yliannostustapauksissa potilaiden seuranta on yksi perusteltua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AE04

Vaikutusmekanismi: HIV-proteaasi on entsyymi, jota tarvitaan yksittäisten virusten prekursoriproteiinien proteolyttiseen pilkkomiseen infektioituneissa soluissa. Virusten prekursoriproteiinien pilkkominen on välttämätöntä infektioivien viruspartikkelien muodostumiselle. Nelfinaviiri muuttuu palautuvasti HIV-proteaasin vaikutuskohtiin ja estää prekursoriproteiinien pilkkomisen. Tämä johtaa kypsymättömien ja infektoimattomien viruspartikkelien muodostumiseen.

Antiviraalinen teho in vitro: Nelfinaviiriin antiviraalinen teho *in vitro* on osoitettu sekä akuutissa että kroonisessa HIV-infektiossa lymfoblastoidisissa solulinjoissa, perifeerisissä veren lymfosyyteissä ja monosyyteissä/makrofageissa. Nelfinaviiriin havaittiin olevan tehokas suureen määrään laboratorioskantoja, eristettyihin HIV-1-viruskantoihin ja HIV-2-viruskantaan ROD. Nelfinaviiriin EC₉₅:n (95-prosenttisesti vaikuttava pitoisuus) vaihteluväli oli 7-111 nM (keskiarvo 58 nM). Nelfinaviiri osoitti additiivisesta synergistiseen olevan vaikutuksen HI-virukseen yhdistettynä käänteiskopioijaentsyymiin estäjään, kuten tsidovudiiniin (ZDV), lamivudiiniin (3TC), didanosiniin (ddI), tsalsitabiiniin (ddC) ja stavudiiniin (d4T). Sytotoksisuus ei lisääntynyt.

Resistenssi: Virukset voivat kehittää resistenssin nelfinaviirille aminohappojärjestyksen kohdissa 30, 88 ja 90 esiintyvien proteaasimutaatioiden välityksellä.

In vitro: *In vitro* -olosuhteissa on valikoitunut HIV-isolaatteja, joiden herkkyys nelfinaviirille on vähentynyt. HI-virusisolaatteja kerättiin kliinisissä tutkimuksissa potilasaineistosta, jota hoidettiin joko yksinään nelfinaviirilla tai nelfinaviirilla yhdistettynä käänteiskopioijaentsyymien estäjiin. Isolaattien fenotyyppi- (n = 19) ja genotyyppimuutokset (n = 195, joista 157 oli arvioitavissa) lääkeherkkydessä mitattiin 2–82 viikkoa kestäneen jakson aikana. Kerättyjä isolaatteja tutkittaessa havaittiin yli 10 %:lla potilaista yksi tai useampi viraalinen proteaasimutaatio aminohappojärjestyksen kohdissa 30, 35, 36, 46, 71, 77 ja 88. Sekä fenotyyppi- että genotyyppinen resistenssi määritettiin 19 potilaalta kerättyistä kliinisistä isolaateista ja havaittiin, että 9 potilaan isolaatit osoittivat alentunutta herkkyttä (5–93-kertainen lasku) nelfinaviirille *in vitro* -olosuhteissa. Kävi ilmi, että mutaatioita esiintyy useimmiten aminohappojärjestyksen kohdassa 30.

Ristiresistenssi in vitro: Viideltä nelfinaviirilla hoidetulta potilaalta kerätyt HI-virusisolaatit osoittivat *in vitro* -olosuhteissa 5–93-kertaisen laskun nelfinaviirin herkkydessä verrattuna lähtötason isolaatteihin. Vastaavaa herkkyuden laskua ei havaittu *in vitro* -olosuhteissa indinaviirille, ritonaviirille, sakinaviirille tai amprenaviirille. Ritonaviirilääkityksen jälkeen kuudella kliinisellä isolaatilla seitsemästä havaittiin ritonaviiriherkkyden vähenemistä (8–113-kertainen lasku verrattuna lähtötason tilanteeseen). Nämä kuusi isolaattia osoittivat alentunutta herkkyttä myös nelfinaviirille *in vitro* (5–40-kertainen lasku). Sakinaviirilla hoidetulta potilaalta kerätty HI-virusisolaatti osoitti alentunutta herkkyttä sakinaviirille (7-kertainen), vastaavaa laskua ei kuitenkaan havaittu isolaatin nelfinaviiriherkkydessä. Nelfinaviirin ja käänteiskopioijaentsyymien estäjien välillä ei todennäköisesti esiinny ristiresistenssiä, koska niillä on eri kohde-entsyymit. Kliiniset isolaatit (n = 5), joiden herkkyys tsidovudiinille, lamivudiinille tai nevirapiinille oli alentunut, säilyttivät herkkytensä nelfinaviirille *in vitro*.

In vivo: Tutkittaessa isolaatteja, joita kerättiin yksinään nelfinaviirilla tai lääkeyhdistelmällä (nelfinaviiri + tsidovudiini ja lamivudiini tai nelfinaviiri + stavudiini) hoidetuilta potilailta, D30N-mutaation kokonaisesiintyvyys viruksen proteaasissa oli 54,8 % (n = 157). Muiden, primaariseen proteaasimestäjäresistenssiin liittyvien mutaatioiden kokonaisesiintyvyys oli 9,6 % (L90M). Sen sijaan substituutioita ei havaittu kohdissa 48, 82 eikä 84.

Kliinis-farmakodynaamiset tiedot: Nelfinaviirin teho on todettu yksin tai muihin antiretroviraalisiin lääkkeisiin yhdistettynä alentavan viruskuormaa ja lisäävän CD4-solumäärää HIV-1 seropositiivisissa potilaissa. Nelfinaviirimoterapian yhteydessä havaittu HI-virus-RNA:n aleneminen oli vähäisempi ja lyhytkestoisempi kuin yhdistelmänoimilla havaittu. Nelfinaviirin vaikutusta (yksin tai muihin antiretroviraalisiin lääkkeisiin yhdistettynä) sairauden aktiivisuutta kuvaaviin biologisiin markkereihin, CD4-soluarvoihin ja virus-RNA:han on tutkittu useassa tutkimuksessa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla.

VIRACEPT 250 mg:n tablettien tehoa annostelulla kaksi kertaa vuorokaudessa on verrattu kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annostelun tehoon potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasimestäjiä. Satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa verrattiin nelfinaviirin annostelulla 1250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saavutettavaa HI-virus-RNA:n estovaikutusta nelfinaviirin annostelulla 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa saavutettavaan estovaikutukseen potilailla, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasimestäjiä ja jotka saivat myös sekä stavudiinia (30–40 mg kaksi kertaa vrk:ssa) että lamivudiinia (150 mg kaksi kertaa vrk:ssa).

Potilasmäärät, joiden HIV-RNA-tasot olivat laskeneet alle määritysrajan (herkkä ja ultraherkkä määritysraja) viikolla 48				
Määritysraja	Analyysi	Viracept kaksi kertaa vrk:ssa (%)	Viracept kolme kertaa vrk:ssa (%)	95 % CI
Herkkä	Observed data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultraherkkä	Observed data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF = Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuneella annostuksella saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi korkeampia nelfinaviirin huippuplasmapitoisuuksia verrattuna kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuneeseen annostukseen. Pieniä, ei-tilastollisesti merkitseviä eroja havaittiin muissa farmakokineettisissä parametreissa; mitään suuntaa jommankumman antotavan eduksi ei havaittu. Vaikka tutkimus 542 ei osoittanut tilastollisesti merkitseviä eroja näiden kahden annostustavan tehossa potilasryhmillä, jotka muodostuivat pääasiallisesti potilaista, jotka eivät aikaisemmin olleet käyttäneet proteaasineistäjiä, on näiden havaintojen merkitys proteaasineistäjiä käyttäville potilaille tuntematon.

Eräeseen tutkimukseen osallistui 297 HIV-1 seropositiivista potilasta, joita hoidettiin yhdistelmällä tsidovudiini ja lamivudiini + nelfinaviiri (kaksi eri annosta tai pelkästään tsidovudiinilla ja lamivudiinilla). Lähtötasolla potilaiden keskimääräinen CD4-solunäärä oli 288 solua/mm³ ja plasman keskimääräinen HI-virus-RNA:n määrä 5,21 log¹⁰ kopiota/ml (160,394 kopiota/ml). Plasman HI-virus-RNA:n keskimääräinen väheneminen oli PCR-menetelmällä mitattuna (< 400 kopiota/ml) 24 viikon kohdalla 2,33 log¹⁰ potilailla, jotka saivat nelfinaviiriä (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) tsidovudiiniin ja lamivudiiniin yhdistettynä, verrattuna 1,34 log¹⁰:een potilailla, jotka saivat pelkästään tsidovudiinia ja lamivudiinia. 81 %:lla potilaista, joita hoidettiin nelfinaviirilla (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) tsidovudiiniin ja lamivudiiniin yhdistettynä ja 8 %:lla pelkästään tsidovudiinilla ja lamivudiinilla hoidetuista potilaista oli plasman virus-RNA-taso alle määritysrajan (< 400 kopiota/ml). Keskimääräinen CD4-solunäärä 24 viikon kohdalla nousi 150 solulla/mm³ potilailla, joita hoidettiin nelfinaviirilla (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) tsidovudiiniin ja lamivudiiniin yhdistettynä ja 95 solulla/mm³ pelkästään tsidovudiinilla ja lamivudiinilla hoidetuilla potilailla. 48 viikon kohdalla noin 75 % potilaista, joita hoidettiin nelfinaviirilla (750 mg kolme kertaa vrk:ssa) yhdistettynä tsidovudiiniin ja lamivudiiniin, pysyi alle määritysrajan (< 400 kopiota/ml). CD4-solunäärä nousi keskimäärin 198 solua/ml 48 viikon kohdalla tässä ryhmässä.

Kummassakaan potilasryhmässä (annostelu joko kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa) ei havaittu merkittäviä eroja turvallisuudessa tai siedettävyydessä. Molemmissa ryhmissä oli samassa suhteessa potilaita, jotka kokivat jonkin asteisia haittavaikutuksia tutkimuslääkkeen syy-yhteyteen katsomatta.

Tiettyjen, pääasiallisesti CYP3A:n kautta metaboloituvien HIV-1-proteaasineistäjien pitoisuuksia plasmassa voidaan nostaa antamalla samanaikaisesti matala ritonaviiriannos (ritonaviiri toimii edellä mainitun metaboliareitin estäjänä). Tämä yhteisvaikutus ilmenee usean proteaasineistäjän kohdalla; plasmapitoisuuksien nostamiseksi ja antiviraalisen tehon optimoimiseksi hoitokaavioihin on tällöin tarpeen lisätä samanaikaisesti otettava matala ritonaviiriannos ("buusteri"). Koska nelfinaviiri metaboloituu pääasiallisesti CYP2C19:n kautta ja vain osittain CYP3A:n kautta, nelfinaviiripitoisuudet eivät nouse merkittävästi samanaikaisen ritonaviiriannoksen vaikutuksesta. Siksi matalan ritonaviiriannoksen antaminen samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa ei ole tarpeen. Ei-tehostetun nelfinaviirin turvallisuutta ja tehoa on verrattu ritonaviirilla tehostettuihin proteaasineistäjiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa hoitoihin oli yhdistetty myös muita antiretroviraalilääkkeitä.

Tutkimus M98-863 on randomisoitu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus, johon osallistui 653 aiemmin antiretroviraalilääkkeillä hoitamattomia potilasta. Tutkimuksessa verrattiin yhdistelmää lopinaviiri + ritonaviiri (400 mg + 100 mg kaksi kertaa vrk:ssa, n = 326) nelfinaviiriin (750 mg kolme kertaa vrk:ssa, n = 327). Molemmissa haaroissa käytettiin myös lamivudiinia (150 mg kaksi kertaa vrk:ssa) ja stavudiinia (40 mg kaksi kertaa vrk:ssa). Lähtötasolla keskimääräinen HIV-1-RNA oli nelfinaviiriryhmässä $4,98 \log^{10}$ kopiota/ml ja lopinaviiri/ritonaviiriryhmässä $5,01 \log^{10}$ kopiota/ml. Lähtötason CD4+-solukeskiarvo oli molemmissa ryhmissä 232 solua/mm³. 48. viikon kohdalla 63 % nelfinaviiriryhmän potilaista ja 75 % lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista saavutti HIV-1-RNA-tasot < 400 kopiota/ml, kun taas 52 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 67 %:lla lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista HIV-1-RNA-tasot olivat < 50 kopiota/ml (intent-to-treat, puuttuva arvo = hoidon epäonnistuminen). Keskimääräinen CD4+-soluarvo nousi lähtötasosta 48 viikon hoidon aikana nelfinaviiriryhmässä 195 solulla/mm³ ja lopinaviiri/ritonaviiriryhmässä 207 solulla/mm³. 48 viikkoa kestävä hoidon aikana tilastollisesti merkitsevästi suurempi määrä lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista saavutti HIV-1-RNA-tasot < 50 kopiota/ml verrattuna nelfinaviirihaaran potilaisiin.

Tutkimus APV30002 on randomisoitu, avoin kliininen tutkimus, johon osallistui 649 aiemmin antiretroviraalilääkkeillä hoitamattomia potilasta, joilla oli pitkälle edennyt tauti. Tutkimuksessa verrattiin yhdistelmää fosamprenaviiri + ritonaviiri (1400 mg + 200 mg kerran vrk:ssa, n = 322) nelfinaviiriin (1250 mg kaksi kertaa vrk:ssa, n = 327). Molemmissa haaroissa käytettiin myös lamivudiinia (150 mg kaksi kertaa vrk:ssa) ja abakaviiria (300 mg kaksi kertaa vrk:ssa). Lähtötasolla keskimääräinen HIV-1-RNA-taso oli $4,8 \log^{10}$ kopiota/ml molemmissa hoitoryhmissä. Lähtötason CD4+-solukeskiarvo oli nelfinaviiriryhmässä 177 solua $\times 10^6/l$ ja fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä $166 \times 10^6/l$. Yhdenvertaisuutta (non-inferioiryty) 48. viikon kohdalla osoitettiin 68 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 69 %:lla fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista, HIV-1-RNA-tasojen ollessa < 400 kopiota/ml, kun taas 53 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 55 %:lla fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista HIV-1-RNA-tasot olivat < 50 kopiota/ml (intent-to-treat, rebound tai keskeyttäminen = hoidon epäonnistuminen). 48. viikon kohdalla 63 %:lla nelfinaviiriryhmän potilaista ja 75 %:lla lopinaviiri/ritonaviiriryhmän potilaista HIV-1-RNA-tasot olivat < 400 kopiota/ml. Lähtötason CD4+-solukeskiarvo nousi 48 viikon aikana nelfinaviiriryhmässä 207 solulla/mm³ ja fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä 203 solulla/mm³. Virologinen epäonnistuminen nelfinaviiriryhmässä oli yleisempää (17 %) kuin fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä (7 %). Hoidon seurauksena esiintyvää resistenssiä nukleosidirakenteisille käänteiskopioijaentsyymistäjille (NRTI) havaittiin merkittävästi harvemmin fosamprenaviiri/ritonaviiriryhmässä (15 %) kuin nelfinaviiriryhmässä (57 %), $p > 0,001$.

5.2 Farmakokinetiikka

Nelfinaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-tartunnan saaneilla potilailla. Näiden kahden ryhmän välillä ei ole havaittu huomattavia eroavaisuuksia.

Imeytyminen. Yhden tai useamman suun kautta ja ruoan yhteydessä annetun, 500–750 mg:n (2-3 kpl 250 mg:n tablettia) annoksen jälkeen saavutettiin nelfinaviirin huippupitoisuudet plasmassa yleensä 2–4 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Huippupitoisuus plasmassa oli toistuvan annostelun (750 mg joka 8. tunti 28 päivän ajan) jälkeen (vakaa tila) keskimäärin 3-4 mikrog/ml. Pitoisuus ennen seuraavaa annosta (C_{min}) oli keskimäärin 1-3 mikrog/ml. Yksittäisen annoksen jälkeen havaittiin annossidonnaista nousua suurempi nelfinaviiripitoisuus plasmassa. Tätä ilmiötä ei kuitenkaan todettu toistuvassa annostelussa.

HIV-positiivisilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa verrattiin 1250 mg:n kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua 750 mg:n kolme kertaa vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun 28 päivän ajan. VIRACEPTia kaksi kertaa vuorokaudessa saavien potilaiden (n = 10) nelfinaviirin C_{max} -arvo oli $4,0 \pm 0,8$ mikrog/ml jäännöspitoisuuden ollessa aamuisin $2,2 \pm 1,3$ mikrog/ml ja iltaisin $0,7 \pm 0,4$ mikrog/ml. VIRACEPTia kolme kertaa vuorokaudessa saavien potilaiden (n = 11) nelfinaviirin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli $3,0 \pm 1,6$ mikrog/ml jäännöspitoisuuden ollessa aamuisin $1,4 \pm 0,6$ mikrog/ml ja illalla $1,0 \pm 0,5$ mikrog/ml. Eroa aamun ja

iltapäivän tai illan pitoisuuksissa havaittiin molemmilla annostuksilla myös terveillä vapaaehtoisilla, joilla annostelu tapahtui tarkalleen 8 tai 12 tunnin välein.

Nelfinaviirin farmakokinetiikka on samanlainen molemmilla annostustavoilla (kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa). Potilasaineistossa nelfinaviirin AUC₀₋₂₄ oli 52,8 ± 15,7 mikrog • h/ml annostuksella 1250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (n = 10) ja 43,6 ± 17,8 mikrog • h/ml annostuksella 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa (n = 11). Lääkealtistuksen matalin arvo jää vähintään kaksikymmentä kertaa suuremmaksi kuin keskimääräinen IC₉₅-arvo läpi koko annostusvälin molemmilla annostustavoilla. *In vitro* -tulosten kliininen merkitys suhteessa lääkkeen tehoon ja kliiniseen hyötyyn on tuntematon. Yksittäisen annoksen jälkeen havaittiin annossidonnaista nousua suurempi nelfinaviirimäärä plasmassa. Tätä ilmiötä ei kuitenkaan todettu toistuvassa annostelussa.

VIRACEPTin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruoan vaikutus imeytymiseen ruoansulatuskanavasta

Ruoka lisää nelfinaviirialtistusta ja vähentää nelfinaviirin farmakokineettistä vaihtelevuutta verrattuna paastotilaan. Eräissä tutkimuksissa terveet vapaaehtoiset saivat VIRACEPTia 1250 mg:n kerta-annoksen (viisi 250 mg:n tablettia) joko paastotilassa tai ruokailun yhteydessä (kolme aterialla, joissa eri kalori- ja rasvasisältö). Toisessa tutkimuksessa terveet vapaaehtoiset saivat VIRACEPTia 1250 mg:n kerta-annoksen (5 x 250 mg tablettia) joko paastotilassa tai ruokailun yhteydessä (kaksi eri rasvasisältöistä aterialla). Näiden tutkimusten tulokset esitetään lyhyesti alla.

Nelfinaviirin AUC-, C_{max}- ja T_{max}-arvojen nousu ruokailun yhteydessä verrattuna paastotilaan 1250 mg:n VIRACEPT-annoksen jälkeen (5 x 250 mg tablettia)

Kalorimäärä	Rasva - %	Terveiden vapaaehtoisten lukumäärä	AUC-arvon nousu	C _{max} -arvon nousu	T _{max} -arvon nousu (h)
125	20	n = 21	2,2-kertainen	2,0-kertainen	1,00
500	20	n = 22	3,1-kertainen	2,3-kertainen	2,00
1000	50	n = 23	5,2-kertainen	3,3-kertainen	2,00

Nelfinaviirin AUC-, C_{max}- ja T_{max}-arvojen nousu vähärasvaisen aterian (20 %) ja runsasrasvaisen aterian (50 %) kanssa verrattuna paastotilaan 1250 mg:n VIRACEPT-annoksen jälkeen (5 x 250 mg tablettia)

Kalorimäärä	Rasva -%	Terveiden vapaaehtoisten lukumäärä	AUC-arvon nousu	C _{max} -arvon nousu	T _{max} -arvon nousu (h)
500	20	n=22	3,1-kertainen	2,5-kertainen	1,8
500	50	n=22	5,1-kertainen	3,8-kertainen	2,1

Nelfinaviirialtistus suurenee VIRACEPTin yhteydessä nautittujen aterioiden kalorimäärän tai rasvasisällön mukaan.

Jakautuminen: Nelfinaviiri sitoutuu suuressa määrin seerumin proteiineihin (98-prosenttisesti).

Näennäinen jakautumistilavuus sekä eläimillä että ihmisillä on 2-7 l/kg, ja on siten suurempi kuin eläimistön nestetilavuus. Tämä viittaa nelfinaviirin laajaan penetraatioon kudoksiin.

Metabolia: *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että useat sytokromi P450 -muodot, kuten CYP3A, CYP2C19/C9 ja CYP2D6, osallistuvat nelfinaviirin metaboliaan *in vitro*. Yksi tärkeä ja useita vähemmän tärkeitä oksidatiivisia metaboliitteja todettiin plasmasta. Tärkein oksidatiivinen metaboliitti, M8 (tert-butyli-hydroksi-nelfinaviiri), omaa *in vitro* emoyhdistettä vastaavan antiviraalisen tehon ja muodostuu polymorfisen sytokromi CYP2C19:n katalysoimana. M8 metaboloituu edelleen ilmeisesti CYP3A4:n katalysoimana. Tämän metaboliitin määrä normaalien CYP2C19-aktiivisuuden omaavien potilaiden plasmassa on noin 25 % nelfinaviiriin liittyvien yhdisteiden kokonaispitoisuudesta. On odotettavissa, että nelfinaviiripitoisuudet plasmassa nousevat hitaan CYP2C19-metabolian omaavilla potilailla, tai jos he saavat tehokkaita CYP2C19:n estäjiä (ks.

kohta 4.5). Sitä vastoin tert-butyyl-hydroksi-nelfinaviirin pitoisuudet ovat mitättömän pieniä tai ne eivät ole mitattavissa.

Eliminaatio: Puhdistuma-arvot suun kautta annetun kerta-annoksen (24–33 l/t) jälkeen ja toistuvassa annostelussa (26–61 l/t) osoittavat, että nelfinaviirin hepaattinen hyötyosuus vaihtelee keskitasoisesta korkeaan. Terminaalivaiheen puoliintumisaika plasmassa oli yleensä 3,5-5 tuntia. Suurin osa (87 %) suun kautta annetusta 750 mg:n annoksesta, joka sisälsi ¹⁴C-nelfinaviiria, erittyi ulosteeseen. Ulosteen kokonaisradioaktiivisuus sisälsi 22 % nelfinaviiria ja useita oksidatiivisia metaboliitteja (78 %). Vain 1-2 % annoksesta erittyi virtsaan, josta muuttumaton nelfinaviiri oli tärkein osa.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä:

Lapset:

Suun kautta annetun nelfinaviirin puhdistuma on 2-3 kertaa suurempi 2-13-vuotiailla lapsilla kuin aikuisilla, vaikkakin vaihtelu oli suuri henkilöiden välillä. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan antamalla VIRACEPT-jauhetta tai -tabletteja suun kautta ruokailun yhteydessä annoksilla, jotka ovat noin 25–30 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa. Pitoisuudet vastaavat aikuisten annoksella 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa saavutetut pitoisuudet.

Nelfinaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu viidessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 13-vuotiaaseen. Lapset saivat VIRACEPTia joko kolme tai kaksi kertaa päivässä. Annostelu ja siihen liittyvä AUC₂₄-arvo on esitetty alla.

Yhteenveto nelfinaviirin vakaan tilan AUC₂₄-arvosta pediatriisissa tutkimuksissa

Tutkimus-numero	Annostusohjelma¹	n²	Ikä	Viraceptin kanssa syöty ruoka	AUC₂₄ (mg.hr/l) Aritmeettinen keskiarvo ± SD
AG1343-524	20 (19 - 28) mg/kg kolmasti päivässä	14	2-13 vuotta	Jauhe otettiin maidon, äidinmaitovastikkeen, vanukkaan tai veden kanssa tai osana kevyttä ateriaa. Tabletti otettiin kevyen aterian kanssa	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (46 - 60) mg/kg kahdesti päivässä	6	3-11 vuotta	Ruokailun yhteydessä	101,8 ± 56,1
PENTA-7	40 (34 - 43) mg/kg kolmasti päivässä	4	2-9 kuukautta	Maidon kanssa	33,8 ± 8,9
PENTA-7	75 (55 - 83) mg/kg kahdesti päivässä	12	2-9 kuukautta	Maidon kanssa	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14 - 56) mg/kg kahdesti päivässä	10	6 viikkoa 1 viikkoa	Jauhe otettiin veden, maidon, äidinmaitovastikkeen, soijamaitoseoksen, soijamaidon tai ravintolisien kanssa.	44,1 ± 27,4 45,8 ± 32,1

¹ protokollassa määritelty annos (todellinen annosväli)

² n: potilasmäärä, jolla farmakokineettiset tulokset määriteltävissä

C_{trough}-arvoja ei ole esitetty taulukossa, koska ne eivät ole saatavilla kaikista tutkimuksista

Farmakokineettisiä tuloksia on myös saatavilla 86 potilaasta (ikä 2–12 v), jotka saivat VIRACEPTia 25–35 mg/kg kolmasti päivässä tutkimuksessa AG1343-556. Tutkimuksen AG1343-556 farmakokineettisissä tuloksissa oli enemmän vaihtelua kuin muissa tutkimuksissa, jotka on tehty pediatriisella populaatiolla. AUC₂₄-arvon 95 %:n luottamusväli oli 9–121 mg.hr/l.

Kaiken kaikkiaan VIRACEPTin käyttöön lapsilla liittyy suuri vaihtelu lääkkeen altistuksessa. Syy tähän suureen vaihtelevuuteen on tuntematon, mutta voi johtua siitä, että lapsipotilaiden ruokailutavoissa on eroja.

Iäkkäät:

Farmakokineettistä tietoa ei ole saatavilla iäkkäillä.

Maksan vajaatoiminta:

Nelfinaviirin farmakokinetiikkaa moniannoksella ei ole tutkittu HIV-positiivilla potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Nelfinaviirin farmakokinetiikkaa 750 mg:n kerta-annoksen jälkeen tutkittiin maksan vajaatoimintapotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla. Verrattuna terveisiin vapaaehtoisin nelfinaviirin AUC-arvo nousi 49–69 % maksan vajaatoimintaryhmässä (Child-Turcotte luokat A–C).

Tutkimustulosten perusteella ei voida antaa erityisiä annossuosituksia nelfinaviirille.

Toisessa tutkimuksessa arvioitiin nelfinaviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa (250 mg 2 kertaa päivässä 2 viikon ajan) aikuisilla HIV-seronegatiivisilla potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A; n=6) tai kohtalainen (Child-Pugh B; n=6) maksan vajaatoiminta. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla nelfinaviirin AUC- ja C_{max}-arvot eivät merkittävästi eronneet kontrolliryhmästä, jossa potilaiden maksan toiminta oli normaali. Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta AUC-arvo nousi 62 % ja C_{max}-arvo 22 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -tutkimustulokset osoittavat, että suurilla pitoisuuksilla nelfinaviiri ja sen aktiivinen metaboliitti M8 salpaavat kloonattuja ihmisen sydämen kaliumkanavia (HERG). HERG-kaliumkanavat salpaantuivat 20-prosenttisesti nelfinaviiri- ja M8-pitoisuuksilla, jotka olivat noin 4-5-kertaiset (nelfinaviiri) ja 70-kymmenkertaiset (M8) verrattuina keskimääräisiin, vapaisiin terapeuttisiin pitoisuuksiin ihmisillä. Sen sijaan vaikutuksia, jotka viittaisivat EKG:n QT-ajan pidentymiseen, ei havaittu vastaavilla annoksilla koirilla eikä eristetyssä sydänekudoksessa. Näiden *in vitro* -tulosten kliininen merkitys on tuntematon. Perustuen kokemukseen valmistesta, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, HERG-kaliumkanavien yli 20-prosenttinen salpaantuminen saattaa olla kliinisesti merkittävä. QT-ajan mahdollinen piteneminen on huomioitava yliannostustapauksissa (ks. 4.9).

Akuutti ja krooninen toksisuus: Akuuttia ja kroonista toksisuutta on tutkittu suun kautta annetuilla annoksilla hiirillä (500 mg/kg/päivä), rotilla (1000 mg/kg/päivä annoksille asti) ja apinoilla (800 mg/kg/päivä annoksille asti). Rotilla havaittiin maksan painon lisääntymistä ja annosriippuvaista kilpirauhasen follikulaarista soluhypertrofiaa. Apinoilla havaittiin painon laskua ja yleistä fyysisen aktiivisuuden alentumista sekä ruoansulatuskanavan toksisuutta.

Mutagenisuus: *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset sekä metabolisella aktivaatiolla että ilman sitä ovat osoittaneet, että nelfinaviirilla ei ole genotoksista aktiivisuutta.

Karsinogeenisuus: Kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa hiirille ja rotille annettiin nelfinaviirimesilaattia suun kautta. Hiirillä ei todettu mitään merkkejä onkogeenisestä vaikutuksesta annettaessa niille jopa 1000 mg/kg vuorokausiannoksia. Rotilla vuorokausiannoksen 1000 mg/kg antaminen lisäsi kilpirauhasen follikulaarisia adenooma- ja karsinoomatapauksia verrattuna kontrolliryhmään. Systeeminen altistus oli 3-4 kertaa isompi kuin ihmisille annetuilla terapeuttisilla annoksilla. Annos 300 mg/kg/vrk lisäsi kilpirauhasen follikulaarisia adenoomia. Nelfinaviirin pitkäaikainen anto rotille aiheuttaa vaikutuksia, jotka ovat yhdenmukaisia entsyymi-induktion kanssa, joka altistaa rotan, mutta ei ihmistä, kilpirauhaskasvaimille. Tulosten perusteella nelfinaviiri ei todennäköisesti ole karsinogeeninen ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jokainen tabletti sisältää seuraavia apuaineita:

Tabletin ydin:

kalsiumsilikaatti

krospovidoni

magnesiumstearaatti

indigokarmiinalumiiniväri lakka jauheena (E132)

Tabletin päällyste:

hypromelloosi

glyserolitriasetaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteisiä VIRACEPT-tabletteja on saatavana joko 270 tai 300 tablettia sisältävissä HDPE-muovipurkeissa, joissa on HDPE-turvakorkki ja polyetyleenitiiviste. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitusmerkinnät ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/97/054/004

EU/1/97/054/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. tammikuuta 1998

Uudistamispäivämäärä: 23. tammikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

Lääkevalmisteella ei ole myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

VIRACEPT 50 mg/g jauhe

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

VIRACEPT 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOITKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutu tekemään lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja lääketurvatoimet kuten myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2. esitettyssä riskinhallintasuunnitelmassa (RMP), versio 1 (30.7.2007) sekä kaikissa myöhemmissä CHMP:n hyväksymissä RMP:n päivityksissä on esitetty.

CHMP:n ihmislääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

Turvallisuuskatsaus (PSUR): Myyntiluvan haltija jatkaa vuosittaisen turvallisuuskatsauksen toimittamista.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viracept 50 mg/g jauhe
Nelfinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Pullo sisältää 144 g jauhetta. Jokainen gramma jauhetta sisältää nelfinaviirimesilaattia vastaten 50 mg nelfinaviiriä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös makeutusaineena aspartaamia (E951), sakkaroosipalmitaattia, kaliumia, luonnollisia ja keinotekoisia makuaineita ja muita apuaineita. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

144 g jauhe

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuvilla eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pulloon ei saa lisätä liuosta

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C:ssa
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/054/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJITUKSELLE

viracept 50 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viracept 50 mg/g jauhe
Nelfinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen gramma jauhetta sisältää 50 mg nelfinaviiria (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös makeutusaineena aspartaamia (E951), sakkaroosipalmitaattia, kaliumia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

144 g

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOAINEITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pullon ei saa lisätä liuosta

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C:ssa
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/054/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viracept 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nelfinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 292,25 mg nelfinaviirimesilaattiavastatun 250 mg nelfinaviiria vapaana emäksenä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös väriaineena indigokarmiinia (E132) ja muita apuaineita.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

270 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuvilla eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C:ssa

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/054/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOTUKSELLA

viracept 250 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viracept 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nelfinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg nelfinaviiria (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

270 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. v.m.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C:ssa

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/054/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viracept 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nelfinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 292,25 mg nelfinaviirimesilaattia vastaten 250 mg nelfinaviiria vapaana emäksenä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös väriaineena indigokarmiinia (E132) ja muita apuaineita.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

300 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C:ssa

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/054/005

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

viracept 250 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viracept 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nelfinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg nelfinaviiria (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

300 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. v.m.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C:ssa

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/97/054/005

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

VIRACEPT 50 mg/g jauhe Nelfinaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Viracept on ja mihin sitä käytetään.
2. Ennen kuin käytät Viraceptia.
3. Miten Viraceptia käytetään.
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. Viraceptin säilyttäminen.
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRACEPT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Mitä Viracept on

Viracept sisältää nelfinaviiria, joka on proteaasimestäjä ja kuuluu antiretroviraalisten lääkkeiden ryhmään.

Mihin Viraceptia käytetään

Viraceptia käytetään yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa:

- torjumaan HI-virusta. Se auttaa vähentämään HIV-partikkeleiden määrää veressäsi.
- lisäämään tiettyjen, infektiota (as)ustavien solujen määrää veressäsi. Näitä soluja kutsutaan CD4-soluiksi (valkosoluiksi) ja niitä on erityisen vähän kun potilaalla on HIV-infektio. CD4-solujen niukkuus voi liittyä lisääntyneeseen riskiin sairastua erilaisiin infektioihin.

Viracept ei paranna HIV-infektiota. HIV-tartunnan takia sairastut ehkä jatkossakin infektioihin ja muihin tauteihin. Viracept-hoito ei vähennä riskiä tartuttaa HI-virusta muihin ihmisiin veren välityksellä tai sukupuoliyhteydessä. Kun otat Viraceptia, sinun on huolehdittava riittävästä ehkäisystä ja muista varotoimenpiteistä tartunnan levittämisen estämiseksi.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRACEPTIA

Älä ota Viraceptia jos:

- jos olet allerginen nelfinaviirille tai jollekin muulle valmisteen ainesosalle (lueltuja kohdassa 6 ”Muuta tietoa”).
- jos tällä hetkellä käytät kohdassa 2 ”Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö” lueltuja lääkkeitä.

Älä ota Viraceptia jos yllä mainittu koskee sinua.

Ole erityisen varovainen Viraceptin suhteen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Viraceptia jos:

- sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on korkea verensokeri (diabetes)

- jos sinulla on hemofilia, joka on harvinainen perillöllinen sairaus
- jos sinulla on hepatiitti B:n tai C:n aiheuttama maksasairaus. Hoitava lääkäri saattaa ottaa säännöllisiä verikokeita.

Jos yllä olevat seikat koskevat sinua tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viraceptia.

Potilaat, joilla on maksasairaus

Antiretroviraalisilla lääkkeillä hoidetuilla, kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla on suurempi riski saada vakavia tai mahdollisesti henkeä uhkaavia, maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Verikokeiden ottaminen maksan toiminnan seuraamiseksi voi siksi olla tarpeen. Keskustele hoitavan lääkärisi kanssa, jos sinulla on tai on ollut maksasairaus.

Kehon rasvakerros

Antiretroviraalinen yhdistelmähoito voi aiheuttaa muutoksia kehon muodossa, koska rasvan jakautuminen muuttuu. Rasvaa voi kadota jaloista, käsistä tai kasvoista, ylimääräistä rasvaa voi kerääntyä mahan ympärille tai sisäelimiin, rinnat voivat suurentua ja niskaan voi ilmaantua rasvapaukiamia ('biisonikyhmy'). Näiden vaikutusten syntytapaa ja pitkäaikaista vaikutusta terveyteen ei tällä hetkellä tunneta. Ota yhteys lääkäriisi, jos huomaat muutoksia kehosi ihonalaisen rasvan jakautumisessa.

Oireet aiemmista infektioista

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio ja joilla on aiemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aiempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä oireita, ota heti yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Luustoon liittyvät häiriöt (osteonekroosi)

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavien potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jokin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä tai rohdosvalmisteita, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että Viraceptin tai muiden samanaikaisesti otettujen lääkkeiden vaikutukset voivat muuttua, kun niitä otetaan yhdessä.

Älä ota Viraceptia ja kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle jos käytät jokin seuraavista lääkkeistä:

- Torjyväjohdokset kuten kabergoliini, ergotamiini tai lisuridi (Parkinsonin tautiin tai migreeniin)
- Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita (masennukseen ja mielialalääkkeenä)
- Rifampisiini (tuberkuloosiin)
- Terfenadiini ja astemitsoli (allergiaan)
- Pimotsidi (mielenterveysongelmiin)
- Amiodaroni tai kinidiini (sydämen rytmihäiriöihin)
- Fenobarbitaali tai karbamatsepiini (kouristuksiin tai epilepsiaan)
- Triatsolaami tai suun kautta otettu midatsolaami (ahdistuneisuuteen tai unta antavana lääkkeenä)
- Sisapridi (näristykseen ja ruoansulatusongelmiin)
- Omepratsoli (ruoansulatuskanavan haavaumiin)
- Alfutsosiini (hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon)
- Sildenafilfiili (pulmonaalihypertension hoitoon)

- Simvastatiini tai lovastatiini (veren kolesteroliarvojen alentamiseksi).

Älä ota Viraceptia ja kerro lääkäriillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin näistä koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viraceptia.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jos käytät jokin seuraavista lääkkeistä:

- Muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet kuten ritonaviiri, indinaviiri, sakinaviiri ja delavirdiini, amprenaviiri, efavirentsi tai nevirapiini
- Ehkäisytabletit. Niiden raskautta ehkäisevä vaikutus voi heikentyä Viracept-hoidon takia, käytä siksi muita ehkäisy menetelmiä (esim. kondomia) kun otat Viraceptia
- Kalsiumkanavanestäjät, kuten bepridiili (sydänongelmiin)
- Immunosuppressantit, kuten takrolimuusi ja siklosporiini
- Vatsahappoja vähentävät lääkkeet, kuten lansopratsoli
- Flutikasoni (heinänuhaan)
- Metadoni (lääkeaineriippuvuuteen)
- Sildenafilii (erektion saamiseksi ja ylläpitämiseksi)
- Tadalafilii (pulmonaalihypertension hoitoon tai erektion saamiseksi ja ylläpitämiseksi)
- Vardenafili (pulmonaalihypertension hoitoon tai erektion saamiseksi ja ylläpitämiseksi)
- Ketokonatsoli, itrakonatsoli ja flukonatsoli (sieni-infektioihin)
- Rifabutiini, erytromysiini ja klaritromysiini (bakteri-infektioihin)
- Injektiona annettava midatsolaami tai diatsepaami (ahdistuneisuuteen tai unta antavana lääkkeenä)
- Fluoksetiini, paroksetiini, imipramiini, amitriptyliini ja tratsodoli (masennukseen)
- Atorvastatiini tai muut statiinit (veren kolesteroliarvojen alentamiseksi)
- Salmeteroli (astman tai keuhkohtaumataudin hoitoon)
- Varfariini (veren hyytymisen estämiseksi)
- Kolkisiini (kihtikohtausten tai perinnöllisen väliherenkuumeen hoitoon)
- Bosentaani (pulmonaalihypertension hoitoon).

Jos yllä olevat seikat koskevat sinua tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viraceptia.

Viraceptin ottaminen ruoan ja juoman kanssa

Ota Viracept aterian yhteydessä. Näin saat täyden hyödyn lääkkeestä.

Raskaus, ehkäisy ja imetus

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Viraceptia.
- Älä imetä Viracept hoidon aikana, sillä HIV voi siirtyä vauvalle.
- Viracept voi heikentää ehkäisytablettien raskautta ehkäisevä vaikutus, käytä siksi muita ehkäisy menetelmiä (esim. kondomia) kun otat Viraceptia.
- Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viracept ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa Viraceptin sisältämistä aineista

- Tämä lääke sisältää sakkaroosia, joka on eräänlainen sokeri. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Joka annos sisältää 5,9 mg sokeria, mikä tulisi huomioida diabetes mellitus -potilailla.
- Tämä lääke sisältää aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde ja voi siksi olla sopimaton fenyylketonuriasta kärsiville potilaille.
- Tätä lääkettä voidaan pitää lähes kaliumvapaana, koska se sisältää kaliumia alle 1 mmol/annos (39 mg).

Jos yllä olevat seikat koskevat sinua tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viraceptia.

3. MITEN VIRACEPTIA KÄYTETÄÄN

Ota Viraceptia aina juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma. Tavanomaiset annokset on kerrottu alla. Noudata tarkoin käyttöohjeita saadaksesi parhaan mahdollisen hyödyn Viracept-hoidosta.

Viracept-jauhe on tarkoitettu niille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja. Viracept-tabletteja suositellaan yleensä aikuisille ja vanhemmille lapsille. Jos pienempi lapsi pystyy ottamaan lääkettä tablettimuodossa, hänelle voidaan antaa Viracept-tabletteja jauheen sijaan. Katso Viracept 250 mg:n tablettien pakkausselostetta, jos mieluummin otat tabletteja.

Viraceptin sekoittaminen

Pakkauksessa on kaksi mittalusikkaa:

- valkoinen 1 g:n lusikka.
- sininen 5 g:n lusikka.

Täytä mittalusikka jauheella. Voi käyttää toisen lusikan vartta tasamaan annosta, jotta mittaamasi määrä olisi tarkka (ks. alla oleva kuva).



- Voit sekoittaa jauheen pieneen määrään vettä, maitoa, äidinmaitovastiketta, soijamaitoseosta, soijamaitoa, ravintolisää tai vanukasta.
- Jos sekoitat jauheen, mutta et heti ota sitä, voi säilyttää seosta jääkaapissa enintään 6 tuntia.
- Älä sekoita jauhetta appelsiinimehuun, onnasoseeseen tai muihin happamiin nesteisiin tai ruokiin, koska ne saattavat antaa lääkkeelle karvaan maun.
- Älä lisää nesteitä jauheen alkuperäiseen pakkaukseen.

Lääkkeen ottaminen

- **Ota Viracept ruokailun yhteydessä. Näin saat täyden hyödyn lääkkeestä.**
- Ota joka lääkkeenottoeralla koko sekoittamasi annos. Näin varmistat, että saat oikean määrän lääkettä.
- Ota kaikki annokset oikeaan aikaan joka päivä. Näin saat parhaan mahdollisen hyödyn lääkkeestäsi.
- Älä lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Annostus

Aikuiset ja yli 13-vuotiaat lapset

Viracept- jauhe voidaan ottaa joko kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä seuraavan taulukon mukaisesti:

Taulukko 1

Aikuisten ja yli 13-vuotiaiden lasten annos			
Annostiheys	Mittalusikoiden määrä		Jauheen kokonaismäärä (g)/annos
	Sininen mittalusikka (5 grammaa)	Valkoinen mittalusikka (1 gramma)	
Kaksi kertaa vuorokaudessa tai	5	-	25
Kolme kertaa vuorokaudessa	3	-	15

Lapset (3-13-vuotiaat)

Viracept-jauheen suositusannos 3–13-vuotiaille lapsille määräytyy painon mukaan. Lääke annetaan lapselle joko kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

Alla olevissa taulukoissa on esitetty molemmat antotavat.

- **Taulukko 2:** jos annat lääkettä **kaksi kertaa vuorokaudessa**, annos on molemmilla kerroilla 50–55 mg nefinaviiria/kg.
- **Taulukko 3:** jos annat lääkettä **kolme kertaa vuorokaudessa**, annos on joka kerta 25-35 mg nefinaviiria/kg.

Taulukko 2

3–13-vuotiaille lapsille kaksi kertaa vuorokaudessa annettava annos			
Lapsen paino	Mittalusikoiden määrä		Jauheen kokonaismäärä (g)/annos
	Sininen mittalusikka (5 grammaa)	Valkoinen mittalusikka (1 gramma)	
7,5 – 8,5 kg	1	+ 3	8 g
8,5 – 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 – 12 kg	2	+ 2	12 g
12 – 14 kg	2	+ 4	14 g
14 – 16 kg	3	+ 1	16 g
16 – 18 kg	3	+ 3	18 g
18 – 22 kg	4	+ 1	21 g
yli 22 kg	5	-	25 g

Taulukko 3

3–13-vuotiaille lapsille kolme kertaa vuorokaudessa annettava annos			
Lapsen paino	Mittalusikoiden määrä		Jauheen kokonaismäärä (g)/annos
	Sininen mittalusikka (5 grammaa)	Valkoinen mittalusikka (1 gramma)	
7,5 – 8,5 kg	1		5 g
8,5 – 10,5 kg	1	+ 1	6 g
10,5 – 12 kg	1	+ 2	7 g
12 – 14 kg	1	+ 3	8 g
14 – 16 kg	2		10 g
16 – 18 kg	2	+ 1	11 g
18 – 22 kg	2	+ 3	13 g
yli 22 kg	3		15 g

Jos otat enemmän Viraceptia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän lääkettä kuin sinulle on määrätty, ota heti yhteys lääkäriisi, apteekkihenkilökuntaan tai mene sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Liian suuri Viracept-annos voi aiheuttaa mm. sydämen rytmihäiriöitä.

Jos unohtat ottaa Viracept-annoksen

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat.

- Älä kuitenkaan ota unohtunutta annosta, jos seuraavan annoksen ottamisajankohta on lähellä.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Viraceptin käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkäriin kanssa. Ota kaikki annoksesi oikeaan aikaan joka päivä. Näin saat parhaan mahdollisen hyödyn lääkkeestäsi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraceptin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämä lääke voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia.

Ota heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jos havaitset jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Allergiset reaktiot.** Oireisiin voi kuulua hengenahdistusta, kuumetta, kutinaa, kasvojen turvotusta ja ihottumaa (joskus rakkulainen).
- **Lisääntynyt verenvuoto hemofiliapotilailla.** Harvoissa tapauksissa on ilmennyt lisääntynyttä verenvuototaipumusta tyyppin A ja B hemofiliapotilailla.
- **Luustoon liittyvät häiriöt (osteonekroosi).** Oireisiin voi kuulua niveljäykkyyttä, nivelsärkyä ja nivelkipuja (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeuksia. Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta).
- **Infektiot.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio ja joilla on aiemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aiempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan.

Jos havaitset jokin yllä mainituista oireista, ota heti yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Muut mahdolliset haittavaikutukset, keskustele lääkärin kanssa

Jos saat jokin seuraavista haittavaikutuksista tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille.

Hyvin yleisiä (ilmenevät useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Ripuli

Yleisiä (ilmenevät harvemmalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Ihottuma
- Ilmavaivat
- Sairauden tunne
- Tiettyjen veren valkosolujen niukkuus, joiden tehtävä elimistössä on torjua tulehduksia (neutrofiilit)
- Poikkeavat arvot maksan ja lihaskudosten toimintaa mittaavissa verikokeissa.

Melko harvinaisia (ilmenevät harvemmalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- Huonovointisuus
- Haimatulehdus. Oireisiin kuuluu kova vatsakipu, joka heijastuu selkään.
- Antiretroviraalinen yhdistelmähoito voi aiheuttaa muutoksia kehon muodossa, koska rasvan jakautuminen muuttuu. Rasvaa voi kadota jaloista, käsistä tai kasvoista. Liimääräistä rasvaa voi kerääntyä mahan ympärille tai sisäelimiin, rinnat voivat suurentua ja niskaan voi ilmaantua rasvapaukamia ('biisonikyhmy'). Näiden vaikutusten syntytapaa ja pitkäaikaisseurauksia terveyteen ei tällä hetkellä tunneta.

Harvinaisia (ilmenevät harvemmalla kuin yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Ihon tai silmien keltaisuus. Voi olla merkki maksaongelmasta kuten hepatiitti tai keltatauti.
- Vaikea ihottuma (erythema multiforme)
- Pullistunut vatsa
- Korkea verensokeri (diabetes) tai diabeteksen paraneminen
- Lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta on raportoitu harvoin erityisesti käytettäessä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, johon kuuluu mm. proteaasinestäjiä ja nukleosidianalogeja. Nämä lihasvaikutukset ovat harvoissa tapauksissa olleet vakavia ja johtaneet lihasten vaurioitumiseen (rabdomyolyyysi).

Muita raportoituja haittavaikutuksia

- Antiretroviraalinen yhdistelmähoito voi myös nostaa veren maitohappo- ja sokeritasoja, aiheuttaa hyperlipidemiaa (kohonnut veren rasva-arvot) ja insuliiniresistenssiä
- Veren punasolujen niukkuus (anemia)
- Keuhkotauti (keuhkokuume)
- Sokeritautiin punkeamista ja kohonneita verensokeritasoja on raportoitu tätä hoitoa tai muita proteaasinestäjiä saavilla potilailla.

Haittavaikutukset lapsilla

Noin 400 lasta (0–13 vuotiaita) sai Viraceptia kliinisissä tutkimuksissa. Lapsilla havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaiset kuin aikuisilla. Ripuli oli lapsilla useimmin raportoitu haittavaikutus. Haittavaikutukset johtivat vain harvoin Viracept-hoidon lopettamiseen.

5. VIRACEPTIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Säilytä alle 30°C:ssa.
- Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.
- Sekoittamisen jälkeen valmis seos voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 6 tuntia.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viracept sisältää

- Viraceptin vaikuttava aine on nelfinaviiri. Jokainen gramma jauhetta sisältää nelfinaviirimesilaattia, joka vastaa 50 mg nelfinaviiria.
- Muut aineet ovat makeutusaineena aspartaamia (E951), sakkaroosipalmitaattia, kaliumia, luonnollisia ja keinotekoisia makuaineita.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Viracept 50 mg/g jauhetta on valkoinen tai lähes valkoinen jauhe. Sitä on saatavana muovipurkissa, jossa lapsiturvallinen kansi. Pakkaus sisältää 144 g jauhetta sekä 1 g:n mitta lusikka (valkoinen) ja 5 g:n mittalusikka (sininen).

Myyntiluvan haltija:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Lisäksi linkit muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

PAKKAUSSELOSTE

VIRACEPT 250 mg kalvopäällysteiset tabletit Nelfinaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Viracept on ja mihin sitä käytetään.
2. Ennen kuin käytät Viraceptia.
3. Miten Viraceptia käytetään.
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. Viraceptin säilyttäminen.
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VIRACEPT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Mitä Viracept on

Viracept sisältää nelfinaviiria, joka on proteaasimestäjä ja kuuluu antiretroviraalisten lääkkeiden ryhmään.

Mihin Viraceptia käytetään

Viraceptia käytetään yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa:

- torjumaan HI-virusta. Se auttaa vähentämään HIV-partikkeleiden määrää veressäsi.
- lisäämään tiettyjen, infektiota (asustavien solujen määrää veressäsi. Näitä soluja kutsutaan CD4-soluiksi (valkosoluiksi) ja niitä on erityisen vähän kun potilaalla on HIV-infektio. CD4-solujen niukkuus voi liittyä lisääntyneeseen riskiin sairastua erilaisiin infektiioihin.

Viracept ei paranna HIV-infektiota. HIV-tartunnan takia sairastut ehkä jatkossakin infektioiden ja muihin tauteihin. Viracept-hoito ei vähennä riskiä tartuttaa HI-virusta muihin ihmisiin veren välityksellä tai sukupuoliyhteydessä. Kun otat Viraceptia, sinun on huolehdittava riittävästä ehkäisystä ja muista varotoimenpiteistä tartunnan levittämisen estämiseksi.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VIRACEPTIA

Älä ota Viraceptia:

- jos olet allerginen nelfinaviirille tai jollekin muulle valmisteen ainesosalle (lueltuja kohdassa 6 ”Muuta tietoa”).
- jos tällä hetkellä käytät kohdassa 2 ”Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö” lueltuja lääkkeitä.

Älä ota Viraceptia jos yllä mainittu koskee sinua.

Ole erityisen varovainen Viraceptin suhteen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Viraceptia jos:

- sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on korkea verensokeri (diabetes)

- jos sinulla on hemofilia, joka on harvinainen perillöllinen sairaus
- jos sinulla on hepatiitti B:n tai C:n aiheuttama maksasairaus. Hoitava lääkäri saattaa ottaa säännöllisiä verikokeita.

Jos yllä olevat seikat koskevat sinua tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viraceptia.

Potilaat, joilla on maksasairaus

Antiretroviraalisilla lääkkeillä hoidetuilla, kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla on suurempi riski saada vakavia tai mahdollisesti henkeä uhkaavia, maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia. Verikokeiden ottaminen maksan toiminnan seuraamiseksi voi siksi olla tarpeen. Keskustele hoitavan lääkärisi kanssa, jos sinulla on tai on ollut maksasairaus.

Kehon rasvakerros

Antiretroviraalinen yhdistelmähoito voi aiheuttaa muutoksia kehon muodossa, koska rasvan jakautuminen muuttuu. Rasvaa voi kadota jaloista, käsistä tai kasvoista, ylimääräistä rasvaa voi kerääntyä mahan ympärille tai sisäelimiin, rinnat voivat suurentua ja niskaan voi ilmaantua rasvapaukiamia ('biisonikyhmy'). Näiden vaikutusten syntytapaa ja pitkäaikaisvaikutuksia terveyteen ei tällä hetkellä tunneta. Ota yhteys lääkäriisi, jos huomaat muutoksia kehosi ihonalaisen rasvan jakautumisessa.

Oireet aiemmista infektioista

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio ja joilla on aiemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aiempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä oireita, ota heti yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Luustoon liittyvät häiriöt (osteonekroosi)

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavien potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jokin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä tai rohdosvalmisteita, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että Viraceptin tai muiden samanaikaisesti otettujen lääkkeiden vaikutukset voivat muuttua, kun niitä otetaan yhdessä.

Älä ota Viraceptia ja kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle jos käytät jokin seuraavista lääkkeistä:

- Torjyväjohdokset kuten kabergoliini, ergotamiini tai lisuridi (Parkinsonin tautiin tai migreeniin)
- Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita (masennukseen ja mielialalääkkeenä)
- Rifampisiini (tuberkuloosiin)
- Terfenadiini ja astemitsoli (allergiaan)
- Pimotsidi (mielenterveysongelmiin)
- Amiodaroni tai kinidiini (sydämen rytmihäiriöihin)
- Fenobarbitaali tai karbamatsepiini (kouristuksiin tai epilepsiaan)
- Triatsolaami tai suun kautta otettu midatsolaami (ahdistuneisuuteen tai unta antavana lääkkeenä)
- Sisapridi (näristykseen ja ruoansulatusongelmiin)
- Omepratsoli (ruoansulatuskanavan haavaumiin)
- Alfutsosiini (hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon)
- Sildenafilfiili (pulmonaalihypertension hoitoon)

- Simvastatiini tai lovastatiini (veren kolesteroliarvojen alentamiseksi).

Älä ota Viraceptia ja kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin näistä koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viraceptia.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jos käytät jokin seuraavista lääkkeistä:

- Muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet kuten ritonaviiri, indinaviiri, sakinaviiri ja delavirdiini, amprenaviiri, efavirentsi tai nevirapiini
- Ehkäisytabletit. Niiden raskautta ehkäisevä vaikutus voi heikentyä Viracept-hoidon takia, käytä siksi muita ehkäisy menetelmiä (esim. kondomia) kun otat Viraceptia
- Kalsiumkanavanestäjät, kuten bepridiili (sydänongelmiin)
- Immunosuppressantit, kuten takrolimuusi ja siklosporiini
- Vatsahappoja vähentävät lääkkeet, kuten lansopratsoli
- Flutikasoni (heinänuhaan)
- Metadoni (lääkeaineriippuvuuteen)
- Sildenafilii (erektion saamiseksi ja ylläpitämiseksi)
- Tadalafilii (pulmonaalihypertension hoitoon tai erektion saamiseksi ja ylläpitämiseksi)
- Vardenafili (pulmonaalihypertension hoitoon tai erektion saamiseksi ja ylläpitämiseksi)
- Ketokonatsoli, itrakonatsoli ja flukonatsoli (sieni-infektioihin)
- Rifabutiini, erytromysiini ja klaritromysiini (bakteri-infektioihin)
- Injektiona annettava midatsolaami tai diatsepaami (ahdistuneisuuteen tai unta antavana lääkkeenä)
- Fluoksetiini, paroksetiini, imipramiini, amitriptyliini ja tratsodoli (masennukseen)
- Atorvastatiini tai muut statiinit (veren kolesteroliarvojen alentamiseksi)
- Salmeteroli (astman tai keuhkohtaumataudin hoitoon)
- Varfariini (veren hyytymisen estämiseksi)
- Kolkisiini (kihtikohtausten tai perinnöllisen väliherenkuumeen hoitoon)
- Bosentaani (pulmonaalihypertension hoitoon).

Jos yllä olevat seikat koskevat sinua tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viraceptia.

Viraceptin ottaminen ruoan ja juoman kanssa

Ota Viracept aterian yhteydessä. Näin saat täyden hyödyn lääkkeestä.

Raskaus, ehkäisy ja imetus

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Viraceptia.
- Älä imetä Viracept hoidon aikana, sillä HIV voi siirtyä vauvalle.
- Viracept voi heikentää ehkäisytablettien raskautta ehkäisevä vaikutus, käytä siksi muita ehkäisy menetelmiä (esim. kondomia) kun otat Viraceptia.
- Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viracept ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

3. MITEN VIRACEPTIA KÄYTETÄÄN

Ota Viraceptia aina juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma. Tavanomaiset annokset on kerrottu alla. Noudata tarkoin käyttöohjeita saadaksesi parhaan mahdollisen hyödyn Viracept-hoidosta.

Viracept-tabletit otetaan suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina ruokailun yhteydessä. Aikuiset ja lapset, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, voivat ottaa tabletit veden kera seuraavasti:

- Laita tabletit puoleen lasilliseen vettä ja sekoita lusikalla.

- Kun tabletit ovat hajonneet, sameaa liuosta on sekoitettava hyvin. Liuos on nautittava välittömästi.
- Täyden annoksen varmistamiseksi lasi huuhdellaan vedellä ja vesiliuos juodaan.

Happamia ruokia tai mehuja (esim. appelsiini-, omenamehua tai omenasosetta) ei suositella yhdessä VIRACEPTin kanssa, sillä ne saattavat yhdessä aiheuttaa karvaan maun.

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa myös Viracept 50 mg/g jauhetta. Katso Viracept 50 mg/g jauheen pakkausselostetta, jos mieluummin otat jauhetta.

Lääkkeen ottaminen

- **Ota Viracept ruokailun yhteydessä. Näin saat täyden hyödyn lääkkeestä.**
- Ota joka lääkkeenottokerralla koko sekoittamasi annos. Näin varmistat, että saat oikean määrän lääkettä.
- Ota kaikki annoksesi oikeaan aikaan joka päivä. Näin saat parhaan mahdollisen hyödyn lääkkeestäsi.
- Älä lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Annostus

Aikuisille ja yli 13-vuotiaille lapsille

Viracept-tabletit voidaan ottaa joko kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä seuraavan taulukon mukaisesti:

Taulukko 1

Aikuisten ja yli 13-vuotiaiden lasten annos		
Annostiheys	Tablettimäärä	Kerta-annos (mg)
Kaksi kertaa vuorokaudessa	5	1250 mg
Kolme kertaa vuorokaudessa	3	750 mg

Lapset (3-13-vuotiaat)

Viracept-tablettien suositusannos 3–13-vuotiaille lapsille määräytyy painon mukaan. Seuraa tarkasti lapsesi painoa, jotta voidaan varmistua oikeasta kokonaispäiväannoksesta.

- Jos lapsesi painaa 18 kg tai enemmän, lääke voidaan antaa joko kaksi tai kolme kertaa vuorokaudessa.
- Jos lapsesi painaa 18 kg tai vähemmän, lääke on annettava kolme kertaa vuorokaudessa.

Alla olevissa taulukoissa on esitetty molemmat antotavat.

- **Taulukko 2:** jos annat lääkettä **kaksi kertaa vuorokaudessa** (lapsen paino 18 kg tai enemmän), annos on molemmilla kerroilla 50–55 mg nefinaviiria/kg.
- **Taulukko 3:** jos annat lääkettä **kolme kertaa vuorokaudessa**, annos on joka kerta 25–35 mg nefinaviiria/kg **lukuunottamatta lapsia, joiden painot ovat välillä 10,5 - 12 kg, 12 - 14 kg ja 18 - 22 kg.** Näille lapsille annettava tablettimäärä vaihtelee aterioittain. Taulukossa on myös esitetty suositellut Viracept-tablettien kokonaismäärät, jotka annetaan lapsille päivittäin painoon perustuen.

Taulukko 2

3–13-vuotiaille lapsille (paino yli 18 kg) kaksi kertaa vuorokaudessa annettava annos	
Lapsen paino	Tablettien määrä
18–22 kg	4
yli 22 kg	5

Taulukko 3

Potilaan paino (kg)	Suositeltu tablettien määrä aterioittain			Tablettien kokonaismäärä vuorokaudessa
	Tablettien määrä aamiaisella	Tablettien määrä lounaalla	Tablettien määrä päivällisellä	
7,5 – 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 – 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 – 12 kg*	2	1	1	4
12 – 14 kg*	2	1	2	5
14 – 16 kg	2	2	2	6
16 – 18 kg	2	2	2	6
18 – 22 kg*	3	2	2	7
yli 22 kg	3	3	3	9

* Kyseisen painoisilla lapsilla tablettimäärät vaihtelevat vuorokauden aikana. Lääkäri seuraa HIV-viruksen ja CD4-valkosolujen määrää lapsen veressä, jotta voidaan varmistua, että lääke vaikuttaa mahdollisimman hyvin.

On erittäin tärkeää, että oikea määrä tabletteja otetaan jokaisella kerralla. Sinun on seurattava, että lapsesi ottaa joka kerta suositellun painoon perustuvan tablettimäärän aterian yhteydessä.

Jos otat enemmän Viraceptia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän lääkettä kuin sinulle on määrätty, ota heti yhteys lääkäriisi, apteekkihenkilökuntaan tai mene sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Liian suuri Viracept-annos voi aiheuttaa mm. sydämen rytmihäiriöitä.

Jos unohtat ottaa Viracept-annoksen

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat.

- Älä kuitenkaan ota unohtunutta annosta, jos seuraavan annoksen ottamisajankohta on lähellä.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Viraceptin käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkäriin kanssa. Ota kaikki annokset oikeaan aikaan joka päivä. Näin saat parhaan mahdollisen hyödyn lääkkeestäsi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Viraceptkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämä lääke voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia.

Ota heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jos havaitset jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Allergiset reaktiot.** Oireisiin voi kuulua hengenahdistusta, kuumetta, kutinaa, kasvojen turvotusta ja ihottumaa (joskus rakkulainen).
- **Lisääntynyt verenvuoto hemofiopotilailla.** Harvoissa tapauksissa on ilmennyt lisääntyntä verenvuototaipumusta tyyppin A ja B hemofiopotilailla.
- **Luustoon liittyvät häiriöt (osteonekroosi).** Oireisiin voi kuulua niveljäykkyyttä, nivelsärkyä ja nivelkipuja (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeuksia. Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka johtuu luun heikentyneestä verenkierrosta).
- **Infektiot.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio ja joilla on aiemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aiempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan.

Jos havaitset jokin yllä mainituista oireista, ota heti yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Muut mahdolliset haittavaikutukset, keskustele lääkärin kanssa

Jos saat jokin seuraavista haittavaikutuksista tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkauselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille.

Hyvin yleisiä (ilmenevät useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Ripuli

Yleisiä (ilmenevät harvemmalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Ihottuma
- Ilmavaivat
- Sairauden tunne
- Tiettyjen veren valkosolujen niukkuus, joiden tehtävä elimistössä on torjua tulehduksia (neutrofiilit)
- Poikkeavat arvot maksan ja lihaskudosten toimintaa mittaavissa verikokeissa.

Melko harvinaisia (ilmenevät harvemmalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- Huonovointisuus
- Haimatulehdus. Oireisiin kuuluu kova vatsakipu, joka heijastuu selkään.
- Antiretroviraalinen yhdistelmähoito voi aiheuttaa muutoksia kehon muodossa, koska rasvan jakautuminen muuttuu. Rasvaa voi kadota jaloista, käsistä tai kasvoista, ylimääräistä rasvaa voi kerääntyä mahan ympärille tai sisäelimiin, rinnat voivat suurentua ja niskaan voi ilmaantua rasvapaukama ('biisonikyhmy'). Näiden vaikutusten syntytapaa ja pitkäaikaissairauksia terveyteen ei tällä hetkellä tunneta.

Harvinaisia (ilmenevät harvemmalla kuin yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Iho- tai silmien keltaisuus. Voi olla merkki maksaongelmasta kuten hepatiitti tai keltatauti.
- Vaikea ihottuma (erythema multiforme)
- Pullistunut vatsa
- Korkea verensokeri (diabetes) tai diabeteksen paraneminen
- Lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta on raportoitu harvoin erityisesti käytettäessä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, johon kuuluu mm. proteaasimestäjiä ja nukleosidianalogeja. Nämä lihasvaikutukset ovat harvoissa tapauksissa olleet vakavia ja johtaneet lihasten vaurioitumiseen (rabdomyolyyysi).

Muita raportoituja haittavaikutuksia

- Antiretroviraalinen yhdistelmähoito voi myös nostaa veren maitohappo- ja sokeritasoja, aiheuttaa hyperlipidemiaa (kohoneet veren rasva-arvot) ja insuliiniresistenssiä
- Veren punasolujen niukkuus (anemia)

- Keuhkotauti (keuhkokuume)
- Sokeritaudin puhkeamista ja kohonneita verensokeritasoja on raportoitu tätä hoitoa tai muita proteaasineistäjiä saavilla potilailla.

Haittavaikutukset lapsilla

Noin 400 lasta (0–13 vuotiaita) sai Viraceptia kliinisissä tutkimuksissa. Lapsilla havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaiset kuin aikuisilla. Ripuli oli lapsilla useimmin raportoitu haittavaikutus. Haittavaikutukset johtivat vain harvoin Viracept-hoidon lopettamiseen.

5. VIRACEPTIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Säilytä alle 30°C:ssa.
- Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Viracept sisältää

- Viraceptin vaikuttava aine on nelfinaviiri. Jokainen tabletti sisältää 250 mg nelfinaviiria.
- Muut aineet ovat kalsiumsilikaatti, krospovidoni, magnesiumstearaatti, indigokarmiinalumiiniväriilakka jauheena (E132), hypromellose ja glyseroltriasetaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko:

Viracept 250 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 270 tai 300 tablettia sisältävissä muovipurkeissa. Purkeissa on lapsiturvallinen kansi. Molempia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche Romania 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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Lisäksi linkit muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa