

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VIRACEPT 50 mg/g poudre orale.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le flacon contient 144 g de poudre orale. Chaque gramme de poudre orale contient du mésylate de nelfinavir équivalent à 50 mg de nelfinavir.

Excipients :

- Contient du palmitate de saccharose : 10,0 mg par gramme de poudre orale. 10,0 mg de palmitate de saccharose, qui est un ester, correspond théoriquement au maximum à 5,9 mg de saccharose après hydrolyse totale.
- Contient de l'aspartame (E951) : 20,0 mg d'aspartame par gramme de poudre orale.
- Contient du potassium : 50,0 mg de phosphate dibasique de potassium correspondant à 22,5 mg de potassium par gramme de poudre orale.

Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale.

Poudre amorphe blanche à blanchâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VIRACEPT est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 ans et plus.

Chez les patients pré-traités par inhibiteurs de la protéase (IP), le choix d'un traitement par nelfinavir devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

Voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par VIRACEPT doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

VIRACEPT est administré par voie orale et doit être toujours ingéré avec des aliments (voir rubrique 5.2).

Patients âgés de plus de 13 ans : les comprimés de VIRACEPT 250 mg sont recommandés aux adultes et aux enfants plus âgés (voir le *Résumé des Caractéristiques du Produit* de VIRACEPT 250 mg comprimés). La posologie recommandée de VIRACEPT 50 mg/g poudre orale est de **1250 mg deux fois par jour ou de 750 mg trois fois par jour** pour les patients incapables de prendre des comprimés. Tous les patients âgés de plus de 13 ans doivent utiliser la cuillère-mesure de 5 grammes (cuillère-mesure de couleur bleue) et prendre 5 cuillères-mesures de 5 grammes remplies à ras bord deux fois par jour **ou** 3 cuillères-mesures de 5 grammes remplies à ras bord trois fois par jour.

L'efficacité de la posologie en deux prises par jour a été évaluée par rapport à celle de la posologie en trois prises par jour, essentiellement chez des patients naïfs d'IP (voir rubrique 5.1).

Patients âgés de 3 à 13 ans : la posologie initiale recommandée pour les enfants est de **50 à 55 mg/kg deux fois par jour** ou de **25 à 35 mg/kg trois fois par jour**. Pour les enfants capables de prendre des comprimés, la poudre orale peut être remplacée par VIRACEPT comprimés (voir le *Résumé des Caractéristiques du Produit* de VIRACEPT comprimés).

En cas d'administration deux fois par jour, la dose recommandée de VIRACEPT poudre orale à administrer chez les enfants âgés de 3 à 13 ans, en utilisant à la fois la cuillère-mesure de 1 gramme (de couleur blanche) et la cuillère-mesure de 5 grammes (de couleur bleue), est décrite dans le tableau suivant. Le prescripteur doit expliquer au patient comment utiliser le manche de la seconde cuillère-mesure pour enlever la poudre en excès et obtenir une cuillère-mesure remplie à ras bord.

| Dose à administrer deux fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans. | | | | |
|--|---|------|--|--|
| <u>Poids corporel du patient en kg</u> | <u>Cuillère bleue</u> 5 grammes | | <u>Cuillère blanche</u> 1 gramme | <u>Grammes totaux de poudre par prise</u> |
| | | | | |
| 7,5 à 8,5 kg | 1 | plus | 3 | 8 g |
| 8,5 à 10,5 kg | 2 | | - | 10 g |
| 10,5 à 12 kg | 2 | plus | 2 | 12 g |
| 12 à 14 kg | 2 | plus | 4 | 14 g |
| 14 à 16 kg | 3 | plus | 1 | 16 g |
| 16 à 18 kg | 3 | plus | 3 | 18 g |
| 18 à 22 kg | 4 | plus | 1 | 21 g |
| Au dessus de 22 kg | 5 | | | 25 g |

En cas d'administration trois fois par jour, la dose recommandée de VIRACEPT poudre orale à administrer chez les enfants âgés de 3 à 13 ans, en utilisant à la fois la cuillère-mesure de 1 gramme (de couleur blanche) et la cuillère-mesure de 5 grammes (de couleur bleue), est décrite dans le tableau suivant. Le prescripteur doit expliquer au patient comment utiliser le manche de la seconde cuillère-mesure pour enlever la poudre en excès et obtenir une cuillère-mesure rase remplie à ras bord.

| Dose à administrer trois fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans. | | | | |
|---|---|------|--|--|
| <u>Poids corporel du patient en kg</u> | <u>Cuillère bleue</u> 5 grammes | | <u>Cuillère blanche</u> 1 gramme | <u>Grammes totaux de poudre par prise</u> |
| | | | | |
| 7,5 à 8,5 kg | 1 | | | 5 g |
| 8,5 à 10,5 kg | 1 | plus | 1 | 6 g |
| 10,5 à 12 kg | 1 | plus | 2 | 7 g |
| 12 à 14 kg | 1 | plus | 3 | 8 g |
| 14 à 16 kg | 2 | | | 10 g |
| 16 à 18 kg | 2 | plus | 1 | 11 g |
| 18 à 22 kg | 2 | plus | 3 | 13 g |
| Au dessus de 22 kg | 3 | | - | 15 g |

La poudre orale peut être mélangée avec une petite quantité d'eau, de lait, de lait maternisé, de lait de soja, de lait de soja maternisé, de suppléments diététiques ou de flan. Une fois mélangée, la totalité doit être consommée afin d'obtenir une dose complète. Si le mélange n'est pas consommé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur, mais sa conservation ne doit pas dépasser 6 heures. Il est recommandé de ne pas utiliser en association avec VIRACEPT des jus ou aliments acides (tels que jus d'orange, jus de pomme ou compotes de fruit) car cette association peut entraîner un goût amer. VIRACEPT poudre orale ne doit pas être reconstitué avec de l'eau dans son conditionnement d'origine.

Insuffisance rénale et hépatique: il n'existe pas de donnée spécifique chez les patients séropositifs pour le VIH avec une insuffisance rénale, par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être donnée (voir rubrique 4.4). Le nelfinavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Il n'existe pas de données suffisantes chez les patients insuffisants hépatiques, par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être donnée (voir rubrique 5.2). Des précautions sont nécessaires lorsque VIRACEPT est administré à des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Co-administration avec des médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont substrats du CYP3A4 [par exemple : terféndine, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, pimozide, triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), dérivés de l'ergot de seigle, lovastatine et simvastatine, alfuzosine et sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (concernant l'utilisation de sildénafil et des autres inhibiteurs de la PDE-5 chez les patients ayant des troubles érectiles, voir rubrique 4.5).

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme la rifampicine, le phénobarbital et la carbamazépine) réduisent les concentrations plasmatiques du nelfinavir.

La co-administration avec la rifampicine est contre-indiquée en raison d'une réduction de l'exposition au nelfinavir.

Les prescripteurs ne doivent pas utiliser d'inducteurs puissants du CYP 3A4 en association à Viracept et doivent alors envisager d'autres alternatives thérapeutiques lorsqu'un patient prend VIRACEPT (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être associées à un traitement par nelfinavir en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques de nelfinavir et de réduction des effets cliniques du nelfinavir (voir rubrique 4.5).

VIRACEPT ne doit pas être co-administré avec l'oméprazole en raison de la diminution de l'exposition au nelfinavir et à son métabolite actif M8 (Tert-butyl hydroxy nelfinavir). Ceci peut conduire à une perte de la réponse virologique et à une possible résistance à VIRACEPT (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés que VIRACEPT n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH, qu'ils peuvent continuer à présenter des infections et d'autres maladies associées à la maladie liée au VIH, et qu'il n'a pas été montré que VIRACEPT réduit les risques de transmission de la maladie à VIH par contact sexuel ou contamination par le sang.

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du

traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Maladie hépatique : La tolérance et l'efficacité du nelfinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. L'utilisation du nelfinavir chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée n'a pas été étudiée. En l'absence de données, la prudence est recommandée car une augmentation des concentrations en nelfinavir et/ou une augmentation des enzymes hépatiques peut survenir.

Les patients ayant une insuffisance hépatique ne doivent pas prendre de colchicine avec VIRACEPT.

Ostéonécrose : Bien que la cause soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant une longue période d'exposition à un traitement par association d'antirétroviraux. Il doit être recommandé aux patients de rechercher un avis médical s'ils éprouvent des algies et des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou des difficultés pour exécuter certains mouvements.

Insuffisance rénale : Puisque le nelfinavir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit significativement éliminé par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune précaution particulière ou adaptation de posologie ne sont requises chez ces patients.

Les patients ayant une insuffisance rénale ne doivent pas prendre de colchicine avec VIRACEPT.

Diabète et hyperglycémie : De nouveaux cas de diabète, d'hyperglycémie ou d'aggravation d'un diabète existant ont été rapportés chez des patients traités par IP. Chez certains d'entre eux, l'hyperglycémie était sévère et parfois accompagnée d'une acido-cétose. De nombreux patients avaient des pathologies associées, dont certaines ont nécessité un traitement pouvant entraîner la survenue d'un diabète ou d'une hyperglycémie.

Patients hémophiles : Des cas d'augmentation des saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les IP. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les IP ou de le reprendre, s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

Lipodystrophie : Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie acquise). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés.

L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Inhibiteur de la PDE-5 : une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de sildénafil, tadalafil ou vardenafil pour traiter les troubles érectiles chez les patients sous VIRACEPT. La co-administration de VIRACEPT avec ces médicaments induit une augmentation de leurs concentrations et peut provoquer des effets indésirables tels qu'une hypotension, une syncope, des troubles visuels et une érection prolongée (voir section 4.5). L'utilisation concomitante de sildénafil prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec VIRACEPT est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent interagir avec les inhibiteurs de protéase et augmenter le risque de myopathie, incluant les rhabdomyolyses. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase et de lovastatine ou simvastatine est contre-indiquée. D'autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase peuvent également interagir avec les inhibiteurs de protéase et doivent être utilisés avec précaution.

Excipients : VIRACEPT poudre orale contient un édulcorant, l'aspartame (E951). L'aspartame est une source de phénylalanine et par conséquent peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

VIRACEPT poudre orale contient du potassium.

VIRACEPT poudre orale contient également du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Voir les rubriques 2 et 6.1 pour plus d'informations concernant les excipients.

L'administration concomitante de salmeterol avec VIRACEPT n'est pas recommandée. Cette association peut conduire à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés au salmeterol, dont un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le nelfinavir est principalement métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2C19 (voir rubrique 5.2). Le nelfinavir est aussi un inhibiteur du CYP3A4. Sur la base de données obtenues *in vitro*, il est peu probable que le nelfinavir inhibe les autres isoenzymes du cytochrome P450 aux concentrations thérapeutiques.

Association avec d'autres médicaments : Des précautions sont recommandées chaque fois que VIRACEPT est co-administré avec des agents inducteurs ou inhibiteurs et/ou substrats du CYP3A4. De telles associations peuvent nécessiter une adaptation posologique (voir également les rubriques 4.3 et 4.8).

Substrats du CYP3A4 : L'administration conjointe avec les agents suivants qui sont substrats du CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite est contre-indiquée : terfenadine, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, dérivés de l'ergot, pimozide, midazolam oral, triazolam, alfuzosine et sildénafil lorsqu'il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3).

Il est attendu, lors de l'administration conjointe d'un IP et de sildénafil, une augmentation substantielle des concentrations de sildénafil, pouvant conduire à une augmentation des effets indésirables associés au sildénafil, incluant hypotension, troubles visuels et priapisme.

Pour les autres substrats du CYP3A4, une diminution de la posologie ou le recours à une autre alternative peuvent être nécessaires (Tableau 1).

L'administration concomitante de nelfinavir et de propionate de fluticasone peut augmenter les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. Il est recommandé d'envisager des alternatives qui ne soient pas métabolisées par le CYP3A4 comme le béclo méthasone.

L'administration concomitante de nelfinavir et de trazodone peut augmenter les concentrations plasmatiques de trazodone et une diminution de la posologie de trazodone doit être envisagée.

L'administration concomitante de nelfinavir avec la simvastatine ou la lovastatine peut augmenter significativement les concentrations plasmatiques de simvastatine et de lovastatine et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il est recommandé d'envisager des alternatives qui ne soient pas des substrats du CYP3A4 comme la pravastatine ou la fluvastatine. D'autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase peuvent également interagir avec les inhibiteurs de protéase et doivent être utilisés avec précaution.

L'administration concomitante de salmeterol avec VIRACEPT n'est pas recommandée. Cette association peut conduire à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés au salmeterol, dont un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

La co-administration de la warfarine avec VIRACEPT peut avoir un effet sur les concentrations de la warfarine. La surveillance attentive de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandée au cours du traitement avec VIRACEPT et particulièrement en début de traitement.

Inducteurs des enzymes métaboliques : Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme la rifampicine, le phénobarbital et la carbamazépine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du nelfinavir. Leur administration concomitante avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Des précautions doivent être prises lorsque sont administrés conjointement d'autres agents inducteurs du CYP3A4. Des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, le midazolam administré par voie orale ne doit pas être co-administré avec du nelfinavir. La co-administration de midazolam par voie parentérale et de nelfinavir doit être réalisée dans une unité de soins intensifs afin d'assurer une surveillance clinique étroite. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé si plus d'une dose doit être administrée (Tableau 1).

Inhibiteurs des enzymes métaboliques : L'administration concomitante de nelfinavir avec des inhibiteurs du CYP2C19 (par exemple le fluconazole, la fluoxétine, la paroxétine, le lansoprazole, l'imipramine, l'amitriptyline et le diazépam) pourrait entraîner une réduction de la conversion du nelfinavir en son métabolite actif principal le M8 (tert-butyl hydroxy nelfinavir) avec une augmentation parallèle des concentrations plasmatiques de nelfinavir (voir rubrique 5.2). Des données cliniques limitées chez des patients recevant un ou plusieurs de ces médicaments avec du nelfinavir ont indiqué qu'un effet clinique significatif sur la sécurité et l'efficacité n'était pas attendu. Néanmoins, un tel effet ne peut être écarté.

Les interactions du nelfinavir avec d'autres médicaments sont indiquées dans le Tableau 1, avec l'impact du nelfinavir sur la pharmacocinétique des autres médicaments co-administrés et l'impact des autres médicaments sur la pharmacocinétique du nelfinavir.

Tableau 1 : Interactions et doses recommandées avec d'autres médicaments

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|---|
| <i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i> | | |
| | | Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le nelfinavir et les analogues nucléosidiques. A ce jour, il n'a pas été démontré que la diminution d'efficacité de la zidovudine dans le SNC soit liée à la faible diminution de ses concentrations plasmatiques, observée lors de la co-administration avec le nelfinavir. Etant donné qu'il est recommandé d'administrer la didanosine sur un estomac vide, VIRACEPT® doit être administré (avec des aliments) une heure (premier) ou plus de 2 heures avant la didanosine. |
| <i>Inhibiteurs de la Protéase (IPs)</i> | | |
| Ritonavir 500 mg dose unique (nelfinavir 750 mg trois fois par jour x 6 jours) | ASC Ritonavir ↔ Cmax Ritonavir ↔ Concentrations de nelfinavir non évaluées | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |
| Ritonavir 500 mg deux fois par jour x 3 doses (nelfinavir 750 mg dose unique) | Concentrations de ritonavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 152 % | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |
| Ritonavir 100 mg ou 200 mg deux fois par jour (nelfinavir 1250 mg deux fois par jour, administration le matin) | Concentrations de ritonavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 20% ASC du métabolite M8 ↑ 74% | Il n'y a pas eu de différence significative entre les effets des faibles doses de ritonavir (100 ou 200 mg deux fois par jour) sur les ASC du nelfinavir et de M8. Les conséquences cliniques de cette observation n'ont pas été établies. |
| Ritonavir 100 mg ou 200 mg deux fois par jour (nelfinavir 1250 mg deux fois par jour administration le soir) | Concentrations de ritonavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 39 % ASC du métabolite M8 ↑ 86% | |
| Indinavir 800 mg dose unique (nelfinavir 750 mg trois fois par jour X 7 jours) | ASC Indinavir ↑ 51% Cmax Indinavir ↔ Concentrations de nelfinavir non évaluées | La tolérance de l'association indinavir + nelfinavir n'a pas été établie. |
| Indinavir 800 mg toutes les 8 heures X 7 jours (nelfinavir 750 mg dose unique) | Concentrations d'indinavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 83% | |
| Saquinavir 1200 mg dose unique (nelfinavir 750 mg trois fois par jour X 4 jours) | ASC Saquinavir ↑ 392% Concentrations de nelfinavir non évaluées | |
| Saquinavir 1200 mg trois fois par jour (nelfinavir 750 mg dose unique) | Concentrations de saquinavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 30% | |
| Amprenavir 800 mg trois fois par jour (nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Amprenavir ↔ Cmin Amprenavir ↑ 189 % ASC Nelfinavir ↔ | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|---|--|---|
| <i>Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTIs)</i> | | |
| Efavirenz 600 mg une fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Efavirenz ↔ ASC Nelfinavir ↓ 20 % | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |
| Delavirdine 400 mg trois fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Delavirdine ↓ 31 % ASC Nelfinavir ↑ 107 % | La tolérance de l'association n'a pas été établie. L'association n'est pas recommandée. |
| Nevirapine | | Aucun ajustement posologique nécessaire lorsque névirapine est administré avec nelfinavir. |
| <i>Anti-infectieux</i> | | |
| Rifabutine 300 mg une fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Rifabutine ↑ 207 % ASC Nelfinavir ↓ 32 % | Il est nécessaire de réduire à 150 mg une fois par jour la posologie de la rifabutine lorsqu'elle est administrée conjointement à 750 mg trois fois par jour ou 1250 mg deux fois par jour de nelfinavir. |
| Rifabutine 150 mg une fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Rifabutine ↑ 83 % ASC Nelfinavir ↓ 23 % | |
| Rifampicine 600 mg une fois par jour x 7 jours (Nelfinavir 750 mg toutes les 8 heures x 5-6 jours) | Concentrations de rifampicine non évaluées ASC Nelfinavir ↓ 82% | L'utilisation concomitante de la rifampicine avec le nelfinavir est contre-indiquée. |
| Kétoconazole | Concentrations de kétoconazole non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 35% | L'administration conjointe de nelfinavir et d'un puissant inhibiteur du CYP3A, le kétoconazole, a entraîné une augmentation de 35 % de l'aire sous la courbe du nelfinavir. Cette modification n'est pas considérée comme cliniquement significative et aucune adaptation posologique n'est nécessaire quand le kétoconazole et le nelfinavir sont administrés conjointement. |
| <i>Contraceptifs oraux</i> | | |
| 17 α-Ethinyl estradiol 35 µg une fois par jour x 15 jours (Nelfinavir 750 mg toutes les 8 heures x 7 jours) | ASC Ethinyl estradiol ↓ 47% Concentrations de nelfinavir non évaluées | Les contraceptifs avec éthinyl estradiol ne doivent pas être co-administrés avec nelfinavir. Il faut envisager des moyens contraceptifs de remplacement. |
| Noréthindrone 0,4 mg une fois par jour x 15 jours (Nelfinavir 750 mg toutes les 8 heures x 7 jours) | ASC Noréthindrone ↓ 18% Concentrations de nelfinavir non évaluées | Les contraceptifs avec noréthindrone ne doivent pas être co-administrés avec nelfinavir. Il faut envisager des moyens contraceptifs de remplacement. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|---|
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) | | |
| | | L'augmentation des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec nelfinavir n'est pas recommandée. |
| Simvastatine ou lovastatine (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour) | ASC Simvastatine ↑ 505 % ASC Nelfinavir ↔ Concentrations non évaluées | L'association de simvastatine ou lovastatine et nelfinavir est contre-indiquée (voir contre-indications). |
| Atorvastatine 10 mg une fois par jour (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour) | ASC Atorvastatine ↑ 74 % ASC Nelfinavir non évaluée | L'atorvastatine est métabolisée à un degré moindre par l'isoforme CYP3A4. En cas d'administration avec nelfinavir, la plus faible posologie possible d'atorvastatine doit être administrée. |
| Pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine | | Les métabolismes de la pravastatine et de la fluvastatine ne sont pas dépendants de l'isoforme CYP3A4, et des interactions avec le nelfinavir ne sont pas attendues. Si un traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées. La rosuvastatine peut également être administrée avec le nelfinavir mais les patients doivent être surveillés. |
| Anticonvulsivants | | |
| Phénytoïne 300 mg une fois par jour x 7 jours (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour x 14 jours) | ASC Phénytoïne ↓ 29% Phénytoïne libre ↓ 28% | Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour nelfinavir. Nelfinavir peut entraîner une diminution de l'ASC de la phénytoïne; en conséquence, les concentrations de phénytoïne doivent être surveillées lors d'une utilisation concomitante avec nelfinavir. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|---|
| <i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i> | | |
| Oméprazole 20 mg deux fois par jour x 4 jours administré 30 minutes avant nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour x 4 jours) | Concentrations de l'oméprazole non évaluées ASC Nelfinavir ↓ 36% Cmax Nelfinavir ↓ 37% Cmin Nelfinavir ↓ 39% ASC du métabolite M8 ↓ 92% Cmax du métabolite M8 ↓ 89% Cmin du métabolite M8 ↓ 75% | L'oméprazole ne doit pas être co-administré avec nelfinavir. L'absorption du nelfinavir peut être diminuée dans des situations où le pH gastrique est augmenté. L'utilisation concomitante de nelfinavir avec l'oméprazole peut conduire à une perte de la réponse virologique et à une possible résistance au nelfinavir et par conséquent l'utilisation concomitante est contre-indiquée. Des précautions sont recommandées lorsque nelfinavir est co-administré avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons. |
| <i>Sédatifs/anxiolytiques</i> | | |
| Midazolam | Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la co-administration de nelfinavir avec les benzodiazepines. | Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration avec nelfinavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, nelfinavir ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale. Si nelfinavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée. |
| <i>Antagonistes des récepteurs H1, Agonistes des récepteurs 5-HT</i> | | |
| Terfénadine, astémizole, cisapride | Le nelfinavir augmente les concentrations plasmatiques de terfénadine. Des interactions semblables existent probablement avec l'astémizole et le cisapride. | Nelfinavir ne doit pas être co-administré avec terfénadine, astémizole ou cisapride en raison du risque d'arythmies cardiaques graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|---|---|---|
| Antagonistes des récepteurs de l'endothéline | | |
| Bosentan | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de Bosentan avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de Bosentan. | La tolérance de Bosentan doit être surveillée en cas d'administration concomitante avec nelfinavir. |
| Analgésiques | | |
| Méthadone 80 mg ± 21 mg une fois par jour > 1 mois (Nelfinavir 1250mg deux fois par jour x 8 jours) | ASC Méthadone ↓47% | Aucun des sujets dans cette étude n'a ressenti des symptômes de manque; cependant du fait des modifications pharmacocinétiques, il pourrait arriver que certains patients recevant cette association médicamenteuse ressentent des symptômes de sevrage, nécessitant une augmentation de la posologie de méthadone. Lorsque la méthadone est co-administrée avec nelfinavir, son AUC peut être diminuée; en conséquence, lors d'une utilisation concomitante avec nelfinavir, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de méthadone (augmentation de la posologie) |
| Stéroïdes par voie nasale/inhalée | | |
| Fluticasone | Fluticasone ↑ | L'utilisation concomitante du propionate de fluticasone et de VIRACEPT peut augmenter les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. A utiliser avec prudence. Envisager des alternatives au propionate de fluticasone qui ne soient pas métabolisées par le CYP3A4, comme le béclo méthasone, en particulier pour une utilisation au long terme. |
| Antidépresseurs | | |
| Trazodone | Trazodone ↑ | L'utilisation concomitante de trazodone et de VIRACEPT peut augmenter les concentrations plasmatiques de trazodone. L'association doit être utilisée avec prudence et une posologie plus faible de trazodone doit être envisagée. |
| Inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) | | |
| Tadalafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de tadalafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de tadalafil. | La co-administration de tadalafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec VIRACEPT n'est pas recommandée. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|--|
| Sildénafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de sildénafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de sildénafil. | La co-administration de Sildénafil dans le traitement de l'hypertension pulmonaire avec VIRACEPT est contre-indiquée. (voir les contre-indications) |
| <i>Inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement des troubles de l'érection (TE)</i> | | |
| Tadalafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de tadalafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de tadalafil. | Utiliser en surveillant attentivement la survenue d'effets indésirables en raison de l'exposition accrue au tadalafil. |
| Sildénafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de sildénafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de sildénafil. | La posologie initiale de sildénafil ne doit pas dépasser 25 mg toutes les 48 heures. Utiliser en surveillant attentivement la survenue d'effets indésirables en raison de l'exposition accrue au sildénafil. |
| Vardénafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de vardénafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de vardénafil. | Utiliser en surveillant attentivement la survenue d'effets indésirables en raison de l'exposition accrue au vardénafil. |
| <i>antigoutteux</i> | | |
| Colchicine | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de la colchicine avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de la colchicine. | Il est recommandé de diminuer les doses de colchicine ou d'interrompre le traitement par la colchicine chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est normale si un traitement par nelfinavir est nécessaire. Les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique ne doivent pas être traités avec de la colchicine et du nelfinavir en même temps (voir section 4.4). |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|--|
| Préparations à base de plantes | | |
| <i>Millepertuis</i> | Les concentrations plasmatiques du nelfinavir peuvent diminuer en cas d'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisant le médicament et/ou de protéines de transport. | Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) ne doivent pas être associées à un traitement par nelfinavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, arrêtez la prise de millepertuis, contrôlez la charge virale et si possible les concentrations de nelfinavir. Les concentrations de nelfinavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose de nelfinavir peut nécessiter une adaptation. L'effet inducteur du millepertuis peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement. |

↑ indique une augmentation, ↓ indique une diminution, ↔ indique un changement minimal (< 10 %).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction chez le rat n'ont révélé aucune réaction indésirable liée au traitement et ce, à des doses d'exposition systémique comparables à celles observées à doses thérapeutiques chez l'homme. L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée. VIRACEPT ne doit être administré au cours de la grossesse que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission du VIH. Des études effectuées sur des rates allaitantes ont montré que le nelfinavir est excrété dans le lait maternel. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'excrétion du nelfinavir dans le lait humain. Les mères doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement par VIRACEPT.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VIRACEPT n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La tolérance de VIRACEPT 50 mg/g poudre orale a été évaluée chez plus de 1300 patients lors d'essais cliniques contrôlés. Dans ces études, la majorité des patients a reçu 750 mg trois fois par jour en monothérapie ou en association avec des analogues nucléosidiques ou 1250 mg deux fois par jour en association avec des analogues nucléosidiques. Les événements indésirables suivants pouvant être imputés au nelfinavir (càd réactions indésirables) ont été rapportés le plus fréquemment : diarrhées, nausées et rash. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Réactions indésirables lors des essais cliniques avec le nelfinavir

Les réactions indésirables survenues lors des essais cliniques sont présentées dans le Tableau 2. La liste mentionne également les anomalies biologiques importantes observées avec le nelfinavir (à 48 semaines).

Tableau 2 : Incidences des réactions indésirables et des anomalies biologiques importantes lors des études de phase II et de phase III. (Très fréquentes : $\geq 10\%$; fréquentes : $\geq 1\%$ et $< 10\%$)

| Appareil/Organe Fréquence des réactions | Réactions indésirables | |
|--|------------------------|--|
| | Grades 3 et 4 | Tous grades |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | | |
| Très fréquent | | Diarrhées |
| Fréquent | | Nausées, flatulences |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | | |
| Fréquent | | Rash |
| <i>Investigations</i> | | |
| Fréquent | | Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, neutropénie, augmentation de la créatine phosphokinase sérique, diminution de la numération des neutrophiles |

Enfants et nouveaux nés

Un total d'environ 400 patients a reçu du nelfinavir dans les essais thérapeutiques pédiatriques (études 524, 556, PACTG 377/725, et PENTA-7) jusqu'à la semaine 96. Le profil des effets indésirables observé pendant les essais cliniques pédiatriques a été similaire à celui observé chez les adultes. La diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez l'enfant. La neutropénie/leucopénie a été l'anomalie biologique la plus fréquemment observée. Durant ces études moins de 13 % des patients au total ont interrompu le traitement à cause d'effets indésirables.

Expérience post-commercialisation avec le nelfinavir

Les réactions indésirables graves et non graves provenant des notifications spontanées post-commercialisation (chez des patients traités par le nelfinavir en tant que seule antiprotéase ou en association à un autre traitement antirétroviral), non mentionnées précédemment à la rubrique 4.8 et pour lesquelles une relation de causalité avec le nelfinavir n'a pu être exclue, sont présentées ci-dessous. Ces données provenant d'un système de notifications spontanées, la fréquence des réactions indésirables n'est pas confirmée.

Affections du système immunitaire :

Peu fréquent ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$) : réactions d'hypersensibilité incluant bronchospasme, fièvre, prurit, œdème facial et rash maculo-papuleux ou dermatose bulleuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent - rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$) : les associations antirétrovirales ont été associées à une redistribution de la masse grasse corporelle (Lipodystrophie acquise) chez les patients atteints par le VIH, incluant une diminution de la graisse périphérique et faciale sous-cutanée, une augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de graisse rétrocervicale (Lipohypertrophie appelée bosse de bison).

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : nouveaux cas de diabète ou aggravation d'un diabète existant.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$) : vomissements, pancréatite/élévation de l'amylase.

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : ballonnement abdominal.

Affections hépatobiliaires :

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : hépatite, augmentation des enzymes hépatiques et ictère quand le nelfinavir est utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : une augmentation de la créatine phosphokinase sérique, des myalgies, myosites et rhabdomyolyses ont été rapportés avec des antiprotéases, particulièrement en association avec des analogues nucléosidiques.

Affections vasculaires :

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : augmentation des hémorragies spontanées chez les patients hémophiles.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare ($\leq 0,01\%$), y compris des cas isolés : érythème multiforme.

Population pédiatrique :

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés après la mise sur le marché et sont listés ci-dessous. Ces données étant issues d'un système de notification spontanée, la fréquence de ces effets indésirables est inconnue : hypertriglycéridémie, anémie, augmentation de l'acide lactique dans le sang, et pneumonie.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque reconnus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Les associations antirétrovirales ont été associées à des anomalies du métabolisme comme l'augmentation des triglycérides sanguins, l'augmentation du cholestérol sanguin, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Sa fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage aigu avec VIRACEPT chez l'homme est limitée. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Lorsqu'elle est nécessaire, l'élimination du nelfinavir non absorbé peut être obtenue par vomissement ou lavage gastrique. L'administration de charbon actif peut également contribuer à l'élimination du nelfinavir non absorbé. Le nelfinavir se lie fortement aux protéines, il est peu probable qu'une dialyse puisse significativement l'éliminer du sang.

Les surdosages de nelfinavir pourraient théoriquement être associés à une prolongation de l'intervalle QTc sur l'ECG (voir également la rubrique 5.3). La surveillance des patients en situation de surdosage est recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : antiviraux d'action directe, Code ATC : J05A E04

Mécanisme d'action : la protéase du VIH est une enzyme requise pour le clivage protéolytique des polypeptides viraux, précurseurs des protéines associées au VIH infectieux. Le clivage de ces polypeptides viraux est essentiel à la maturation du virus infectieux. Le nelfinavir se lie réversiblement

aux sites actifs de la protéase du VIH et empêche le clivage de ces polypeptides, entraînant la formation de particules virales immatures et non infectieuses.

Activité antivirale in vitro : l'activité antivirale *in vitro* du nelfinavir a été démontrée pour les infections par le VIH, aussi bien aiguës que chroniques, dans les lignées cellulaires lymphoblastiques, des lymphocytes circulants et des monocytes/macrophages. Le nelfinavir est actif sur de nombreuses souches de laboratoires et d'isolats cliniques du VIH-1, et la souche du VIH-2 ROD. La concentration de nelfinavir efficace à 95 % se situe entre 7 et 111 nM (moyenne de 58 nM). Le nelfinavir a un effet antiviral additif, ou synergique, en association avec les inhibiteurs de transcriptase inverse zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) et stavudine (d4T), sans augmentation de cytotoxicité.

Résistance : L'échappement viral au nelfinavir peut se produire via des mutations des acides aminés de la protéase virale en position 30, 88 et 90.

In vitro : des isolats de VIH présentant une sensibilité réduite au nelfinavir ont été sélectionnés *in vitro*. Dans des essais cliniques, au cours d'une période allant de 2 à 82 semaines, des isolats de VIH provenant d'une sélection de patients, traités par nelfinavir seul ou en association avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse ont été analysés pour leurs modifications phénotypiques (n = 19) ou génotypiques (n = 195 dont 157 analysables). Parmi les isolats analysables, plus de 10 % comportaient une ou plusieurs mutations de la protéase virale aux positions correspondant aux acides aminés 30, 35, 36, 46, 71, 77 et 88. Chez 19 patients pour lesquels les analyses à la fois phénotypique et génotypique ont été réalisées sur des isolats cliniques, 9 isolats de patients ont montré une réduction (de 5 à 93 fois) de leur sensibilité *in vitro* au nelfinavir. Les isolats de l'ensemble de ces 9 patients contenaient une ou plusieurs mutations du gène de la protéase virale. L'acide aminé en position 30 apparaît comme étant le site de mutation le plus fréquent.

Résistance croisée in vitro : des isolats de VIH issus de 5 patients traités par nelfinavir ont montré une réduction de leur sensibilité *in vitro* au nelfinavir de 5 à 93 fois par rapport à la valeur à l'inclusion, mais n'ont pas montré une diminution concordante de leur sensibilité *in vitro* à l'indinavir, au ritonavir, au saquinavir ou à l'amprénavir. A l'inverse, après un traitement par ritonavir, sur 7 isolats cliniques de sensibilité *in vitro* au ritonavir réduite (8 à 115 fois) par rapport à la valeur à l'inclusion, 6 ont montré également une diminution de leur sensibilité au nelfinavir (5 à 40 fois). Un isolat de VIH issu d'un patient traité par saquinavir a montré une diminution de sa sensibilité au saquinavir (7 fois) mais n'a pas montré une diminution concordante de sa sensibilité au nelfinavir. La résistance croisée entre nelfinavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse est peu probable car des cibles enzymatiques différentes sont impliquées. Des isolats cliniques (n = 5) de sensibilité réduite à la zidovudine, à la lamivudine, ou à la névirapine restent pleinement sensibles *in vitro* au nelfinavir.

In vivo : Chez des patients recevant du nelfinavir en monothérapie ou du nelfinavir en association avec la zidovudine et la lamivudine ou la stavudine, l'incidence globale de la mutation D30N de la protéase virale dans les isolats analysables (n = 157) était de 54,8 %. L'incidence globale des autres mutations associées à une résistance primaire à l'IP était de 9,6 % pour la substitution L90M alors que les substitutions en 48, 82 et 84 n'ont pas été observées.

Données de pharmacodynamie clinique : il a été montré que le traitement par le nelfinavir, seul ou en association avec d'autres antirétroviraux, réduit la charge virale et augmente le taux de cellules CD4 chez les patients séropositifs pour le VIH-1. Les diminutions de l'ARN du VIH observées avec le nelfinavir en monothérapie étaient moins prononcées et d'une durée plus courte. Les effets du nelfinavir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques de l'activité de la maladie, le taux de cellules CD4 et le taux d'ARN viral, ont été évalués dans plusieurs études portant sur des patients infectés par le VIH-1.

L'efficacité de la posologie en deux fois par jour par rapport à la posologie en trois fois par jour a été évaluée avec VIRACEPT 250 mg comprimé tout d'abord chez des patients naïfs d'inhibiteurs de la protéase. Une étude ouverte, randomisée a comparé la diminution du taux d'ARN viral obtenue avec 1250 mg de nelfinavir administrés en deux prises par jour par rapport à celle obtenue avec 750 mg de

nelfinavir administrés en trois prises par jour chez des patients naïfs d'IP, recevant également de la stavudine (30-40 mg deux fois par jour) et de la lamivudine (150 mg trois fois par jour).

| Proportion de patients avec un taux d'ARN viral en dessous de la limite de quantification (dosages sensible et ultrasensible) à la 48^{ème} semaine | | | | |
|--|-------------------|--|--|---------------|
| Dosage | Analyse | Viracept en 2 prises par jour (%) | Viracept en trois prises par jour (%) | CI95 % |
| Sensible | Données observées | 135/164 (82 %) | 146/169 (86 %) | (-12, +4) |
| | LOCF | 145/200 (73 %) | 161/206 (78 %) | (-14, +3) |
| | ITT (NC = F) | 135/200 (68 %) | 146/206 (71 %) | (-12, +6) |
| Ultrasensible | Données observées | 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 = report de la dernière valeur disponible

ITT = intention de traiter

NC = F : données manquantes = échec

La posologie en deux prises par jour a entraîné des concentrations plasmatiques maximales significativement plus élevées que celles obtenues avec la posologie en trois prises par jour. De petites différences, statistiquement non significatives ont été observées pour les autres paramètres pharmacocinétiques, sans tendance en faveur d'une des deux posologies. Bien que l'étude 542 ne montrait aucune différence statistiquement significative entre les deux posologies en terme d'efficacité dans une population de patients essentiellement naïfs d'antirétroviraux, la pertinence de ces résultats chez les patients pré-traités par des antirétroviraux n'est pas connue.

Dans une étude, 297 patients séropositifs pour le VIH-1 ont reçu la zidovudine et la lamivudine plus le nelfinavir (2 doses différentes) ou seulement la zidovudine et la lamivudine, le nombre moyen initial de cellules CD4 était de 288 cellules/mm³ et le taux moyen initial de l'ARN plasmatique du VIH était de 5,21 log¹⁰ copies/ml (160 394 copies/ml). La diminution moyenne du taux d'ARN viral mesurée à la 24^{ème} semaine par PCR (< 400 copies/ml) était de 2,33 log¹⁰ chez les patients recevant l'association thérapeutique avec 750 mg de nelfinavir trois fois par jour, comparé à 1,34 log¹⁰ chez les patients recevant seulement la zidovudine et la lamivudine. A la 24^{ème} semaine, le pourcentage des patients dont le taux d'ARN viral a diminué au dessous de la limite de détection du dosage (< 400 copies/ml) a été de 81 % et 8 % pour les groupes traités respectivement par 750 mg de nelfinavir trois fois par jour associé à la zidovudine et à la lamivudine ou à la zidovudine et la lamivudine. A la 24^{ème} semaine, le taux moyen de lymphocytes CD4 a été augmenté de 150 et 95 cellules/mm³ pour les groupes traités respectivement par 750 mg de nelfinavir trois fois par jour associé à la zidovudine et à la lamivudine ou par zidovudine et lamivudine. A la 48^{ème} semaine, approximativement 75 % des patients traités par 750 mg de nelfinavir trois fois par jour associé à la zidovudine et à la lamivudine sont restés au-dessous du seuil de détection du dosage (< 400 copies/ml); l'augmentation moyenne du taux de lymphocytes CD4 a été de 198 cellules/mm³ dans ce groupe.

Aucune différence importante dans l'innocuité ou la tolérance n'a été observée entre les groupes de traitement en deux prises par jour et en trois prises par jour; la même proportion de patients présentait les effets indésirables, de quelque intensité que se soit, dans chacun des deux bras, indépendamment de leur lien avec le traitement.

Les concentrations plasmatiques des certains inhibiteurs de la protéase du VIH-1, qui sont métabolisés principalement par le CYP3A4, peuvent être augmentées par la co-administration de faibles doses de ritonavir qui est un inhibiteur de ce métabolisme. Le principe du traitement pour plusieurs de ces inhibiteurs de protéase, qui sont impliqués dans ce type d'interaction, consiste en la co-administration de faibles doses de ritonavir (« boosting ») afin d'accroître les concentrations plasmatiques et d'optimiser l'efficacité antivirale. Pour le nelfinavir, qui est métabolisé de façon prédominante par le CYP2C19 et seulement partiellement par le CYP3A4, les concentrations plasmatiques ne sont pas fortement augmentées par la co-administration de ritonavir et par conséquent il n'est pas nécessaire de co-administrer le nelfinavir avec de faibles doses de ritonavir. Deux études ont comparé la tolérance et

l'efficacité du nelfinavir (non boosté) et d'inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir, chacun en association avec d'autres molécules antirétrovirales.

L'étude M98-863 est une étude randomisée en double aveugle menée chez 653 patients naïfs de traitement antirétroviral comparant lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour, n=326) au nelfinavir (750 mg 3 fois par jour, n=327), chacun en association avec de la lamivudine (150 mg deux fois par jour) et de la stavudine (40 mg deux fois par jour). La médiane de la charge virale à l'inclusion était respectivement de $4,98 \log^{10}$ copies/ml et $5,01 \log^{10}$ copies/ml dans les bras de traitement nelfinavir et lopinavir/ritonavir. La médiane du taux de CD4+ à l'inclusion était de 232 cellules/mm³ dans les deux bras. A la semaine 48, 63 % des patients sous nelfinavir et 75 % des patients sous lopinavir/ritonavir avaient une charge virale inférieure à 400 copies/ml alors que 52 % des patients sous nelfinavir et 67 % des patients sous lopinavir/ritonavir avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml (analyse en intention de traiter où les perdus de vue ont été considérés comme étant en échec thérapeutique). L'augmentation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 195 cellules/mm³ et de 207 cellules/mm³ dans les bras nelfinavir et lopinavir/ritonavir respectivement. A 48 semaines de traitement, une proportion significativement plus importante de patients dans le bras lopinavir/ritonavir avait une charge virale <50 copies/ml par rapport au bras nelfinavir.

L'étude APV3002 est une étude randomisée en ouvert menée chez 649 patients à un stade avancé de la maladie à VIH et naïfs de traitement antirétroviral, comparant fosamprénavir/ritonavir (1400 mg/200 mg une fois par jour, n = 322) au nelfinavir (1250 mg deux fois par jour, n = 327), chacun administré avec de la lamivudine (150 mg deux fois par jour) ou de l'abacavir (300 mg deux fois par jour). La médiane de la charge virale à l'inclusion était de $4,8 \log^{10}$ copies/ml dans les deux bras de traitement. Les médianes des taux de CD4+ à l'inclusion étaient respectivement de 177 et 166 cellules/mm³ dans les bras de traitement nelfinavir et fosamprénavir/ritonavir. A la semaine 48, les résultats étaient comparables (non infériorité) entre les bras nelfinavir et fosamprénavir/ritonavir avec 68 % des patients sous nelfinavir et 69 % des patients sous fosamprénavir/ritonavir ayant une charge virale plasmatique < 400 copies/ml alors que 53 % des patients sous nelfinavir et 55 % des patients sous fosamprénavir/ritonavir avaient une charge virale plasmatique < 50 copies/ml (analyse en intention de traiter où les cas de rebond et arrêt de traitement ont été considérés comme des échecs thérapeutiques). L'augmentation moyenne du taux de CD4+ à la 48^{ème} semaine par rapport à l'inclusion était de 207 cellules/mm³ et 203 cellules/mm³ dans les groupes nelfinavir et fosamprénavir/ritonavir respectivement. Le taux d'échec virologique était plus important dans le groupe nelfinavir (17 %) que dans le groupe fosamprénavir/ritonavir (7 %). Il y a eu significativement moins d'émergence de résistance aux INTI avec le fosamprénavir/ritonavir qu'avec le nelfinavir (13 % versus 57 % ; p<0,001).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du nelfinavir ont été évaluées chez des volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH. Aucune différence importante n'a été observée entre les volontaires sains et les patients infectés par le VIH.

Absorption : après administration orale d'une dose unique ou de plusieurs doses de 500 mg à 750 mg (deux à trois comprimés à 250 mg), avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales de nelfinavir ont été généralement obtenues au bout de 2 à 4 heures.

Après administration répétée de 750 mg de nelfinavir toutes les 8 heures pendant 28 jours (état d'équilibre), les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) se situaient en moyenne entre 3 et 4 µg/ml, et les concentrations plasmatiques précédant immédiatement la dose suivante (minimum) se situaient entre 1 et 3 µg/ml. Une plus grande augmentation de la concentration plasmatique de nelfinavir que proportionnelle à la dose a été observée après administration de doses uniques, cependant, ceci n'a pas été observé après administration réitérée.

Une étude de pharmacocinétique chez des patients séropositifs pour le VIH, a comparé l'administration réitérée de doses de 1250 mg deux fois par jour à l'administration réitérée de doses de

750 mg trois fois par jour pendant 28 jours. Les patients recevant VIRACEPT deux fois par jour (n = 10), présentaient des concentrations plasmatiques maximales de nelfinavir (C_{max}) de $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ et des concentrations minimales le matin et le soir respectivement de $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ et de $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Les patients recevant VIRACEPT trois fois par jour (n = 11) présentaient des concentrations plasmatiques maximales de nelfinavir (C_{max}) de $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ et des concentrations minimales le matin et le soir respectivement de $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ et de $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. La différence entre les concentrations minimales du matin et de l'après-midi ou du soir pour les posologies à trois et deux prises par jour a également été observée chez des volontaires sains pour lesquels les dosages avaient été réalisés à des intervalles précis de 8 et 12 heures.

La pharmacocinétique du nelfinavir est similaire lors de l'administration en deux prises par jour et en trois prises par jour. Chez des patients, l' AUC_{0-24} du nelfinavir après administration de 1250 mg deux fois par jour était de $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g.h/ml}$ (n=10), et était de $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g.h/ml}$ (n=11) après administration de 750 mg trois fois par jour. L'exposition minimale au produit reste au moins 10 fois supérieure à la CI_{05} moyenne dans l'intervalle entre 2 doses, pour les 2 schémas posologiques. La relation clinique entre les mesures *in vitro* et l'activité du médicament et ses résultats cliniques n'a pas été établie. Une augmentation des concentrations plasmatiques de nelfinavir, plus que proportionnelle à la dose, a été observée après administration en dose unique ; cet effet n'a pas été retrouvé après administration en doses répétées.

La biodisponibilité absolue de VIRACEPT n'a pas été déterminée.

Effet des aliments sur l'absorption orale

Les aliments augmentent l'exposition au nelfinavir et diminuent la variabilité pharmacocinétique du nelfinavir comparé à l'administration à jeun. Dans une étude, des volontaires sains ont reçu une dose unique de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) à jeun ou après un repas (trois repas différents par leur teneur en calories et en lipides). Dans une seconde étude, des volontaires sains ont reçu une dose unique de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) à jeun ou après un repas (deux repas différents par leur teneur en lipides). Les résultats de ces deux études sont résumés ci-dessous.

Augmentation de l'ASC, de la C_{max} et du T_{max} du Nelfinavir suite à l'administration de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) après un repas comparé à l'administration à jeun

| Nombre de Kcal | % de lipides | Nombre de sujets | ASC multipliée par | C_{max} multipliée par | Augmentation du T_{max} (h) |
|----------------|--------------|------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 125 | 20 | n=21 | 2,2 | 2,0 | 1,00 |
| 500 | 20 | n=22 | 3,1 | 2,3 | 2,00 |
| 1000 | 50 | n=23 | 5,2 | 3,3 | 2,00 |

Augmentation de l'ASC, de la C_{max} et du T_{max} du Nelfinavir suite à l'administration de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) après un repas pauvre en lipides (20%) versus un repas riche en lipides (50%) comparé à l'administration à jeun

| Nombre de Kcal | % de lipides | Nombre de sujets | ASC multipliée par | C_{max} multipliée par | Augmentation du T_{max} (h) |
|----------------|--------------|------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 500 | 20 | n=22 | 3,1 | 2,5 | 1,8 |
| 500 | 50 | n=22 | 5,1 | 3,8 | 2,1 |

L'exposition au nelfinavir augmente lorsque la teneur en calories ou en lipides des repas pris avec VIRACEPT est augmentée.

Distribution : le nelfinavir est fortement lié aux protéines plasmatiques ($\geq 98 \%$). Les volumes de distribution estimés chez l'animal comme chez l'homme vont de 2 à 7 l/kg ce qui dépasse le volume total d'eau corporelle et indique une large pénétration du nelfinavir dans les tissus.

Métabolisme : des études *In vitro* ont démontré que de multiples isoformes du cytochrome P450, dont le CYP3A, le CYP2C19/C9 et le CYP2D6 sont responsables du métabolisme du nelfinavir. Un métabolite principal et plusieurs métabolites mineurs d'oxydation ont été retrouvés dans le plasma. Le métabolite d'oxydation principal, M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir) présente *in vitro*, une activité antivirale équivalente à celle de la molécule mère et sa formation est catalysée par le cytochrome polymorphe CYP2C19. La dégradation ultérieure de M8 paraît être catalysée par le CYP3A4. Chez les sujets présentant une activité normale du CYP2C19, les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 25 % de la concentration plasmatique totale liée au nelfinavir. On peut s'attendre chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 ou chez des patients recevant conjointement de puissants inhibiteurs du CYP2C19 (voir rubrique 4.5) à une élévation des concentrations plasmatiques du nelfinavir alors que les concentrations de *tert-butyl* hydroxy nelfinavir devraient être négligeables ou non détectables

Élimination : les estimations de la clairance après administration orale de doses uniques (24-31 l/h) et de doses répétées (26-61 l/h) montrent que le nelfinavir présente une biodisponibilité hépatique moyenne à élevée. La dernière demi-vie d'élimination plasmatique était généralement de 3,5 à 5 heures. La majeure partie (87 %) d'une dose orale de 750 mg de nelfinavir marqué au carbone 14 a été retrouvée dans les fèces; La radioactivité fécale totale provenait du nelfinavir (22 %) et de nombreux métabolites hydroxylés (78 %). Seulement 1 à 2 % de la dose ont été retrouvés dans les urines, le nelfinavir inchangé représentant le principal composant.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Enfant :

Chez les enfants âgés de 2 à 13 ans, la clairance du nelfinavir administré par voie orale est 2 à 3 fois plus élevée que chez l'adulte avec une grande variabilité interindividuelle. Chez l'enfant, l'administration de la poudre orale ou des comprimés pelliculés de VIRACEPT, à une dose d'environ 25 à 30 mg/kg trois fois par jour, avec de la nourriture, permet d'atteindre des concentrations plasmatiques à l'équilibre qui sont similaires à celles atteintes chez des patients adultes recevant 750 mg trois fois par jour.

La pharmacocinétique du nelfinavir a été étudiée dans 5 études chez l'enfant de la naissance à l'âge de 13 ans. Les patients ont reçu VIRACEPT, soit trois fois par jour, soit deux fois par jour, avec des aliments ou lors de repas. Les posologies et les valeurs d'ASC₂₄ associées sont résumées ci-dessous.

Résumé de l'ASC₂₄ à l'équilibre du Nelfinavir dans les études pédiatriques

| Numéro de protocole | Posologie ¹ | N ² | Age | Aliments pris avec Viracept | ASC ₂₄ (mg.h/l) Moyenne arithmétique ± DS |
|---------------------|--------------------------------------|----------------|------------|--|---|
| AG1343-524 | 20 (19-28) mg/kg trois fois par jour | 14 | 2-13 ans | Poudre avec du lait, du lait maternisé, du flan ou de l'eau lors d'un repas léger ou prise d'un comprimé avec un repas léger | 56,1 ± 29,8 |
| PACTG-725 | 55 (48-60) mg/kg deux fois par jour | 6 | 3-11 ans | Avec des aliments | 101,8 ± 56,1 |
| PENTA 7 | 40 (34-43) mg/kg trois fois par jour | 4 | 2-9 mois | Avec du lait | 33,8 ± 2,9 |
| PENTA 7 | 75 (55-83) mg/kg deux fois par jour | 12 | 2-9 mois | Avec du lait | 37,2 ± 19,2 |
| PACTG-353 | 40 (14-56) mg/kg deux fois par jour | 10 | 6 semaines | Poudre avec de l'eau, du lait, du lait maternisé, du lait de soja ou des suppléments diététiques | 44,1 ± 27,4 |
| | | | 1 semaine | | 45,8 ± 32,1 |

¹ Posologie spécifiée par le protocole (intervalle de dose effectif)

² N : nombre de sujets avec des données pharmacocinétiques évaluables

Les concentrations moyennes résiduelles ne sont pas présentées dans ce tableau car elles ne sont pas disponibles à partir de toutes les études.

Des données pharmacocinétiques sont également disponibles pour 86 patients (âgés de 2 à 12 ans) ayant reçu du VIRACEPT 25-55 mg/kg trois fois par jour dans l'étude AG1343-556. Les données pharmacocinétiques de l'étude AG1343-556 étaient plus variables que celles provenant d'autres études conduites chez l'enfant ; l'intervalle de confiance à 95 % de l'ASC₂₄ était de 9 à 121 mg.h/l.

Globalement, l'utilisation de VIRACEPT chez l'enfant est associée à une exposition très variable au médicament. Le raison de cette plus grande variabilité n'est pas connue mais pourrait être due à l'irrégularité de la prise d'aliments chez l'enfant.

Sujet âgé

Il n'y a pas de données disponibles chez le sujet âgé.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir après administration de plusieurs doses n'ont pas été étudiés chez les patients séropositifs pour le VIH avec une insuffisance hépatique.

Les paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir, après administration d'une dose unique de 750 mg, ont été étudiés chez des patients insuffisants hépatiques et chez des volontaires sains. Dans les groupes d'insuffisants hépatiques (classes A à C selon la classification de Child-Turcotte), une augmentation de 49 à 69 % de l'AUC du nelfinavir a été observée par rapport au groupe de volontaires sains. La dose orale unique de 750 mg a été bien tolérée par les volontaires sains et les sujets insuffisants hépatiques participant à cette étude. Aucune recommandation posologique ne peut être tirée des résultats de cette étude. Une seconde étude a évalué la pharmacocinétique à l'équilibre du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour pendant 2 semaines) chez des adultes séronégatifs pour le VIH avec une insuffisance

hépatique légère (Child-Pugh A ; n=6) ou modérée (Child-Pugh B ; n=6). Comparé aux sujets avec une fonction hépatique normale, l'ASC et la C_{max} du nelfinavir n'étaient pas significativement différentes chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère mais étaient augmentées de 62% et de 22% respectivement chez les sujets avec une insuffisance hépatique modérée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Lors d'études *in vitro*, les canaux potassiques de cellules cardiaques humaines clonées (hERG) ont été inhibés par de fortes concentrations de nelfinavir et de son métabolite actif M8. Les canaux potassiques hERG ont été inhibés de 20 % par des concentrations de nelfinavir et de M8 qui sont, respectivement, approximativement quatre à cinq fois et soixante-dix fois supérieures aux fractions libres thérapeutiques moyennes atteintes chez l'homme. A l'opposé, aucun effet suggérant une prolongation de l'intervalle QT de l'ECG n'a été observé à des doses similaires chez le chien ou sur cœur isolé. La pertinence clinique de ces données *in vitro* demeure inconnue. Néanmoins, d'après les données résultant de produits connus pour prolonger l'intervalle QT, un blocage des canaux potassiques hERG de plus de 20 % peut être cliniquement significatif. Par conséquent, la possibilité de prolongation de l'intervalle QT doit être envisagée dans les cas de surdosage (voir rubrique 4.9).

Toxicité aiguë et chronique : des études de toxicité aiguë et chronique ont été conduites chez la souris (500 mg/kg/jour), le rat (jusqu'à 1000 mg/kg/jour) et le singe (jusqu'à 800 mg/kg/jour). Une augmentation de la masse du foie et une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes proportionnelle à la dose ont été observées chez le rat. Une perte de poids et un dépérissement physique général, ainsi que des signes généraux de toxicité gastro-intestinale ont été observés chez le singe.

Mutagenicité : des études *in vitro* et *in vivo* avec et sans activation métabolique ont montré que le nelfinavir est dépourvu d'effets mutagènes ou génotoxiques.

Carcinogénicité : des études de carcinogénicité avec le mésylate de nelfinavir ont été réalisées chez la souris et le rat par voie orale sur une période de deux ans. Chez la souris, l'administration de doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/j n'a pas mis en évidence un effet oncogène. Chez le rat, l'administration de 1000 mg/kg/j a entraîné une augmentation des incidences d'adénomes et de carcinomes des cellules folliculaires thyroïdiennes, par rapport aux témoins. Les expositions systémiques étaient 3 à 4 fois supérieures à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. L'administration de 300 mg/kg/j a entraîné une augmentation de l'incidence d'adénomes folliculaires thyroïdiens. Il a été montré que l'administration chronique de nelfinavir chez le rat produisait des effets compatibles avec une induction enzymatique, prédisposant le rat, mais pas l'homme, aux néoplasmes thyroïdiens. Les données disponibles suggèrent qu'il est peu probable que le nelfinavir soit carcinogène chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La poudre orale contient :

- cellulose microcristalline
- maltodextrine
- phosphate dibasique de potassium
- crospovidone
- hydroxypropylméthylcellulose
- aspartame (E951)
- palmitate de saccharose
- arômes naturels et artificiels

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à des substances acides compte tenu du goût (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

VIRACEPT 50 mg/g poudre orale se présente en flacon plastique (PEHD) muni d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant un joint de polyéthylène. Un flacon contient 144 g de poudre orale et est fourni avec une cuillère-mesure en polypropylène de 1 gramme (blanche) et de 5 grammes (bleue).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Deux cuillère-mesures sont fournies dans la boîte, une cuillère-mesure de 1 gramme blanche et une cuillère-mesure de 5 grammes bleue.

1. remplir à ras bord une cuillère-mesure en utilisant le manche de la seconde cuillère pour éliminer l'excès de poudre.
2. mélanger la poudre avec de l'eau, du lait, du lait maternisé, du lait de soja, du lait de soja maternisé, des suppléments diététiques ou du flan.
3. ne pas mélanger la poudre avec des jus ou des aliments acides.
4. il est recommandé que la poudre mélangée aux milieux décrits en 2 soit utilisée dans les 6 heures.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/054/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 janvier 1998
Date de dernier renouvellement : 23 janvier 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VIRACEPT 250 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du mésylate de nelfinavir équivalent à 250 mg de nelfinavir.

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés biconvexes oblongs, bleus.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VIRACEPT est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 ans et plus.

Chez les patients pré-traités par inhibiteurs de la protéase (IP), le choix d'un traitement par nelfinavir devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

Voir rubrique 5.1

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par VIRACEPT doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

VIRACEPT est administré par voie orale et doit toujours être ingéré avec des aliments (voir rubrique 5.2).

Patients âgés de plus de 13 ans : la posologie recommandée pour VIRACEPT 250 mg comprimés pelliculés est de **1250 mg (cinq comprimés) deux fois par jour ou de 750 mg (trois comprimés) trois fois par jour** par voie orale.

L'efficacité de la posologie en deux prises par jour a été évaluée par rapport à celle de la posologie en trois prises par jour, essentiellement chez des patients naïfs d'IP. (voir rubrique 5.1).

Patients âgés de 3 à 13 ans : la posologie initiale recommandée pour les enfants est de **50 à 55 mg/kg deux fois par jour** ou, en cas d'administration **trois fois par jour, de 25 à 35 mg/kg de poids corporel**.

La posologie recommandée de VIRACEPT comprimés pelliculés à administrer **deux fois par jour**, chez les enfants âgés de 3 à 13 ans est la suivante :

| Dose à administrer deux fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans | |
|---|---|
| Poids corporel du patient en kg | Nombre de comprimés pelliculés de VIRACEPT 250 mg par prise* |
| 18 à 22 kg | 4 |
| > 22 kg | 5 |

La dose recommandée de VIRACEPT comprimés pelliculés à administrer **trois fois par jour**, chez les enfants âgés de 3 à 13 ans est présentée dans le tableau ci-dessous. Les enfants dont le poids se situe entre 10,5 - 12 kg, 12 - 14 kg et 18 - 22 kg recevront un nombre différent de comprimés au cours de chaque repas. Le tableau présente un plan de prise assurant une dose journalière totale appropriée de Viracept en fonction du poids de l'enfant.

Le prescripteur doit recommander au soignant de surveiller attentivement toute prise de poids de l'enfant afin de s'assurer que la dose quotidienne totale appropriée soit prise. Le prescripteur doit également expliquer au soignant qu'il est important de respecter les instructions posologiques et que le nombre approprié de comprimés doit être administré lors de chaque prise au cours d'un repas.

| Dose à administrer trois fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans | | | | |
|--|--|--|-------------------------------------|---|
| Poids corporel du patient en kg | Nombre recommandé de comprimés à chaque repas | | | Nombre total de comprimés par jour |
| | Nombre de comprimés au petit-déjeuner | Nombre de comprimés au déjeuner | Nombre de comprimés au dîner | |
| 7,5 à 8,5 kg | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 8,5 à 10,5 kg | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 10,5 à 12 kg* | 2 | 1 | 1 | 4 |
| 12 à 14 kg* | 2 | 1 | 2 | 5 |
| 14 à 16 kg | 2 | 2 | 2 | 6 |
| 16 à 18 kg | 2 | 2 | 2 | 6 |
| 18 à 22 kg* | 3 | 2 | 2 | 7 |
| > 22 kg | 3 | 3 | 3 | 9 |

* Les enfants dont le poids est compris dans cet intervalle recevront un nombre différent de comprimés à chaque prise au cours de la journée. Les réponses virologiques et immunologiques doivent être surveillées afin de s'assurer que ces enfants répondent au traitement.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, les comprimés de VIRACEPT peuvent être dispersés dans une demi-verre d'eau en remuant soigneusement avec une cuillère. Une fois dispersés, le liquide trouble bleuté doit être soigneusement mélangé et consommé immédiatement. Le verre doit être rincé avec un demi-verre d'eau qui doit ensuite être avalée afin de s'assurer que la totalité de la dose soit consommée.

Il est recommandé de ne pas utiliser VIRACEPT en association avec des jus ou aliments acides (tels que jus d'orange, jus de pomme ou compote de pomme) car cette association peut entraîner un goût amer. La suspension de VIRACEPT doit être prise au cours d'un repas.

Le prescripteur doit s'assurer que le soignant comprend l'importance de respecter les posologies recommandées et la méthode appropriée de préparation et d'administration des comprimés Viracept en fonction du poids de l'enfant.

Insuffisance rénale et hépatique : il n'existe pas de donnée spécifique chez les patients séropositifs pour le VIH avec une insuffisance rénale, par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être donnée (voir rubrique 4.4). Le nelfinavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie.

Il n'existe pas de données suffisantes chez les patients insuffisants hépatiques, par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être donnée (voir rubrique 5.2). Des précautions sont nécessaires lorsque VIRACEPT est administré à des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Co-administration avec des médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont substrats du CYP3A4 [par exemple : terfénadine, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, pimozide, triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), dérivés de l'ergot de seigle, lovastatine et simvastatine, alfuzosine et sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (concernant l'utilisation de sildénafil et des autres inhibiteurs de la PDE-5 chez les patients ayant des troubles érectiles, voir rubrique 4.5).

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme la rifampicine, le phénobarbital et la carbamazépine) réduisent les concentrations plasmatiques du nelfinavir.

La co-administration avec la rifampicine est contre-indiquée en raison d'une réduction de l'exposition au nelfinavir.

Les prescripteurs ne doivent pas utiliser d'inducteurs puissants du CYP 3A4 en association à Viracept et doivent alors envisager d'autres alternatives thérapeutiques lorsqu'un patient prend VIRACEPT (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être associées à un traitement par nelfinavir en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques de nelfinavir et de réduction des effets cliniques du nelfinavir (voir rubrique 4.5).

VIRACEPT ne doit pas être co-administré avec l'oméprazole en raison de la diminution de l'exposition au nelfinavir et à son métabolite actif M8 (Tert-butyl hydroxy nelfinavir). Ceci peut conduire à une perte de la réponse virologique et à une possible résistance à VIRACEPT (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés que VIRACEPT n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH, qu'ils peuvent continuer à présenter des infections et d'autres maladies associées à la maladie liée au VIH, et qu'il n'a pas été montré que VIRACEPT réduit les risques de transmission de la maladie à VIH par contact sexuel ou contamination par le sang.

Syndrome de Réactivation Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Maladie hépatique : La tolérance et l'efficacité du nelfinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. L'utilisation du nelfinavir chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée n'a pas été étudiée. En l'absence de données, la prudence est recommandée car une augmentation des concentrations en nelfinavir et/ou une augmentation des enzymes hépatiques peut survenir.

Les patients ayant une insuffisance hépatique ne doivent pas prendre de colchicine avec VIRACEPT.

Ostéonécrose : Bien que la cause soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant une longue période d'exposition à un traitement par association d'antirétroviraux. Il doit être recommandé aux patients de rechercher un avis médical s'ils éprouvent des algies et des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou des difficultés pour exécuter certains mouvements.

Insuffisance rénale : Puisque le nelfinavir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit significativement éliminé par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune précaution particulière ou adaptation de posologie ne sont requises chez ces patients.

Les patients ayant une insuffisance rénale ne doivent pas prendre de colchicine avec VIRACEPT.

Diabète et hyperglycémie : De nouveaux cas de diabète, d'hyperglycémie ou d'aggravation d'un diabète existant ont été rapportés chez des patients traités par IP. Chez certains d'entre eux, l'hyperglycémie était sévère et parfois accompagnée d'une acido-cétose. De nombreux patients avaient des pathologies associées, dont certaines ont nécessité un traitement pouvant entraîner la survenue d'un diabète ou d'une hyperglycémie.

Patients hémophiles : Des cas d'augmentation des saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les IP. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les IP ou de le reprendre, s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

Lipodystrophie : Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie acquise). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés.

L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses.

Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Inhibiteur de la PDE-5 : une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de sildénafil, tadalafil ou vardénafil pour traiter les troubles érectiles chez les patients sous VIRACEPT. La co-administration de VIRACEPT avec ces médicaments induit une augmentation de leurs concentrations et peut provoquer des effets indésirables tels qu'une hypotension, une syncope, des troubles visuels et une érection prolongée (voir section 4.5). L'utilisation concomitante de sildénafil prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec VIRACEPT est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent interagir avec les inhibiteurs de protéase et augmenter le risque de myopathie, incluant les rhabdomyolyses. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase et de lovastatine ou simvastatine est contre-indiquée. D'autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase peuvent également interagir avec les inhibiteurs de protéase et doivent être utilisés avec précaution.

L'administration concomitante de salmeterol avec VIRACEPT n'est pas recommandée. Cette association peut conduire à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés au salmeterol, dont un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le nelfinavir est principalement métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2C19 (voir rubrique 5.2). Le nelfinavir est aussi un inhibiteur du CYP3A4. Sur la base de données obtenues *in vitro*, il est peu probable que le nelfinavir inhibe les autres isoenzymes du cytochrome P450 aux concentrations thérapeutiques.

Association avec d'autres médicaments : Des précautions sont recommandées chaque fois que VIRACEPT est co-administré avec des agents inducteurs ou inhibiteurs et/ou substrats du CYP3A4. De telles associations peuvent nécessiter une adaptation posologique (voir également les rubriques 4.3 et 4.8).

Substrats du CYP3A4 : L'administration conjointe avec les agents suivants qui sont substrats du CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite est contre-indiquée: terféndine, astémizole, cisapride, amiodarone, quinidine, dérivés de l'ergot, pimozide, midazolam oral, triazolam, alfuzosine et sildénafil lorsqu'ils sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3).

Il est attendu, lors de l'administration conjointe d'un IP et de sildénafil, une augmentation substantielle des concentrations de sildénafil pouvant conduire à une augmentation des effets indésirables associés au sildénafil, incluant hypotension, troubles visuels et priapisme.

Pour les autres substrats du CYP3A4, une diminution de la posologie ou le recours à une autre alternative peuvent être nécessaires (Tableau 1).

L'administration concomitante de nelfinavir et de propionate de fluticasone peut augmenter les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. Il est recommandé d'envisager des alternatives qui ne soient pas métabolisées par le CYP3A4 comme le bécloéthasone.

L'administration concomitante de nelfinavir et de trazodone peut augmenter les concentrations plasmatiques de trazodone et une diminution de la posologie de trazodone doit être envisagée.

L'administration concomitante de nelfinavir avec la simvastatine ou la lovastatine peut augmenter significativement les concentrations plasmatiques de simvastatine et de lovastatine et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il est recommandé d'envisager des alternatives qui ne soient pas des substrats du CYP3A4 comme la pravastatine ou la fluvastatine. D'autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase peuvent également interagir avec les inhibiteurs de protéase et doivent être utilisés avec précaution.

L'administration concomitante de salmeterol avec VIRACEPT n'est pas recommandée. Cette association peut conduire à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés au salmeterol, dont un allongement du QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.

La co-administration de la warfarine avec VIRACEPT peut avoir un effet sur les concentrations de la warfarine. La surveillance attentive de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandée au cours du traitement avec VIRACEPT et particulièrement en début de traitement.

Inducteurs des enzymes métaboliques : Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme la rifampicine, le phénobarbital et la carbamazépine) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du nelfinavir. Leur administration concomitante avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Des précautions doivent être prises lorsque sont administrés conjointement d'autres agents inducteurs du CYP3A4.

Des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, le midazolam administré par voie orale ne doit pas être co-administré avec du nelfinavir. La co-administration de midazolam par voie parentérale et de nelfinavir doit être réalisée dans une unité de soins intensifs afin d'assurer une surveillance clinique étroite. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé si plus d'une dose doit être administrée (Tableau 1).

Inhibiteurs des enzymes métaboliques : l'administration concomitante de nelfinavir avec des inhibiteurs du CYP2C19 (par exemple le fluconazole, la fluoxétine, la paroxétine, le lansoprazole, l'imipramine, l'amitriptyline et le diazépam) pourrait entraîner une réduction de la conversion du nelfinavir en son métabolite actif principal le M8 (tert-butyl hydroxy nelfinavir) avec une augmentation parallèle des concentrations plasmatiques de nelfinavir (voir rubrique 5.2). Des données cliniques limitées chez des patients recevant un ou plusieurs de ces médicaments avec du nelfinavir ont indiqué qu'un effet clinique significatif sur la sécurité et l'efficacité n'était pas attendu. Néanmoins, un tel effet ne peut être écarté.

Les interactions du nelfinavir avec d'autres médicaments sont indiquées dans le Tableau 1, avec l'impact du nelfinavir sur la pharmacocinétique des autres médicaments co-administrés et l'impact des autres médicaments sur la pharmacocinétique du nelfinavir.

Tableau 1. Interactions et doses recommandées avec d'autres médicaments

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|--|
| <i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i> | | |
| | | Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le nelfinavir et les analogues nucléosidiques. A ce jour, il n'a pas été démontré que la diminution d'efficacité de la zidovudine dans le SNC soit liée à la faible diminution de ses concentrations plasmatiques, observée lors de la co-administration avec le nelfinavir. Etant donné qu'il est recommandé d'administrer la didanosine sur un estomac vide, VIRACEPT doit être administré (avec des aliments) une heure après ou plus de 2 heures avant la didanosine. |
| <i>Inhibiteurs de la Protéase (IPs)</i> | | |
| Ritonavir 500 mg dose unique (nelfinavir 750 mg trois fois par jour x 6 jours) | ASC Ritonavir ↔ Cmax Ritonavir ↔ Concentrations de nelfinavir non évaluées | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |
| Ritonavir 500 mg deux fois par jour x 3 doses (nelfinavir 750 mg dose unique) | Concentrations de ritonavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 152 % | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |
| Ritonavir 100 mg ou 200 mg deux fois par jour (nelfinavir 1250 mg deux fois par jour, administration le matin) | Concentrations de ritonavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 20% ASC du métabolite M8 ↑ 74% | Il n'y a pas eu de différence significative entre les effets des faibles doses de ritonavir (100 ou 200 mg deux fois par jour) sur les ASC du nelfinavir et de M8. Les conséquences cliniques de cette observation n'ont pas été établies. |
| Ritonavir 100 mg ou 200 mg deux fois par jour (nelfinavir 1250 mg trois fois par jour administration le soir) | Concentrations de ritonavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 39 % ASC du métabolite M8 ↑ 86% | |
| Indinavir 800 mg dose unique (nelfinavir 750 mg trois fois par jour X 7 jours) | ASC Indinavir ↑ 51% Cmax Indinavir ↔ Concentrations de nelfinavir non évaluées | La tolérance de l'association indinavir + nelfinavir n'a pas été établie. |
| Indinavir 800 mg toutes les 8 heures X 7 jours (nelfinavir 750 mg dose unique) | Concentrations d'indinavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 83% | |
| Saquinavir 1200 mg dose unique (nelfinavir 750 mg trois fois par jour X 4 jours) | ASC Saquinavir ↑ 392% Concentrations de nelfinavir non évaluées | |
| Saquinavir 1200 mg trois fois par jour (nelfinavir 750 mg dose unique) | Concentrations de saquinavir non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 30% | |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|---|--|---|
| Amprenavir 800 mg trois fois par jour (nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Amprenavir ↔ Cmin Amprenavir ↑ 189 % ASC Nelfinavir ↔ | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |
| <i>Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTIs)</i> | | |
| Efavirenz 600 mg une fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Efavirenz ↔ ASC Nelfinavir ↓ 20 % | Aucun ajustement posologique nécessaire pour chacun de ces médicaments. |
| Delavirdine 400 mg trois fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Delavirdine ↓ 31 % ASC Nelfinavir ↑ 107 % | La tolérance de l'association n'a pas été établie. L'association n'est pas recommandée. |
| Nevirapine | | Aucun ajustement posologique nécessaire lorsque névirapine est administré avec nelfinavir. |
| <i>Anti-infectieux</i> | | |
| Rifabutine 300 mg une fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Rifabutine ↑ 207 % ASC Nelfinavir ↓ 32 % | Il est nécessaire de réduire à 150 mg une fois par jour la posologie de la rifabutine lorsqu'elle est administrée conjointement à 750 mg trois fois par jour ou 1250 mg deux fois par jour de nelfinavir. |
| Rifabutine 150 mg une fois par jour (Nelfinavir 750 mg trois fois par jour) | ASC Rifabutine ↑ 83 % ASC Nelfinavir ↓ 23 % | |
| Rifampicine 600 mg une fois par jour x 7 jours (Nelfinavir 750 mg toutes les 8 heures x 5-6 jours) | Concentrations de rifampicine non évaluées ASC Nelfinavir ↓ 82% | L'utilisation concomitante de la rifampicine avec le nelfinavir est contre-indiquée. |
| Kétoconazole | Concentrations de kétoconazole non évaluées ASC Nelfinavir ↑ 35% | L'administration conjointe de nelfinavir et d'un puissant inhibiteur du CYP3A, le kétoconazole, a entraîné une augmentation de 35 % de l'aire sous la courbe du nelfinavir. Cette modification n'est pas considérée comme cliniquement significative et aucune adaptation posologique n'est nécessaire quand le kétoconazole et le nelfinavir sont administrés conjointement. |
| <i>Contraceptifs oraux</i> | | |
| 17 α -Ethinyl estradiol 35 μ g une fois par jour x 15 jours (Nelfinavir 750 mg toutes les 8 heures x 7 jours) | ASC Ethinyl estradiol ↓ 47% Concentrations de nelfinavir non évaluées | Les contraceptifs avec éthinyl estradiol ne doivent pas être co-administrés avec nelfinavir. Il faut envisager des moyens contraceptifs de remplacement. |
| Noréthindrone 0,4 mg une fois par jour x 15 jours (Nelfinavir 750 mg toutes les 8 heures x 7 jours) | ASC Noréthindrone ↓ 18% Concentrations de nelfinavir non évaluées | Les contraceptifs avec noréthindrone ne doivent pas être co-administrés avec nelfinavir. Il faut envisager des moyens contraceptifs de remplacement. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|---|
| <i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)</i> | | |
| | | L'augmentation des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec nelfinavir n'est pas recommandée. |
| Simvastatine ou lovastatine (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour) | ASC Simvastatine ↑ 505 % ASC Nelfinavir ↔ Concentrations non évaluées | L'association de simvastatine ou lovastatine et nelfinavir est contre-indiquée (voir contre-indications). |
| Atorvastatine 10 mg une fois par jour (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour) | ASC Atorvastatine ↑ 74 % ASC Nelfinavir non évaluée | L'atorvastatine est métabolisée à un degré moindre par l'isoforme CYP3A4. En cas d'administration avec nelfinavir, la plus faible posologie possible d'atorvastatine doit être administrée. |
| Pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine | | Les métabolismes de la pravastatine et de la fluvastatine ne sont pas dépendants de l'isoforme CYP3A4, et des interactions avec le nelfinavir ne sont pas attendues. Si un traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées. La rosuvastatine peut également être administrée avec le nelfinavir mais les patients doivent être surveillés. |
| <i>Anticonvulsivants</i> | | |
| Phénytoïne 300 mg une fois par jour x 7 jours (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour x 14 jours) | ASC Phénytoïne ↓ 29% Phénytoïne libre ↓ 28% | Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour nelfinavir. Nelfinavir peut entraîner une diminution de l'ASC de la phénytoïne; en conséquence, les concentrations de phénytoïne doivent être surveillées lors d'une utilisation concomitante avec nelfinavir. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|---|
| <i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i> | | |
| Oméprazole 20 mg deux fois par jour x 4 jours administré 30 minutes avant nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg deux fois par jour x 4 jours) | Concentrations de l'oméprazole non évaluées ASC Nelfinavir ↓ 36% Cmax Nelfinavir ↓ 37% Cmin Nelfinavir ↓ 39% ASC du métabolite M8 ↓ 92% Cmax du métabolite M8 ↓ 89% Cmin du métabolite M8 ↓ 75% | L'oméprazole ne doit pas être co-administré avec nelfinavir. L'absorption du nelfinavir peut être diminuée dans des situations où le pH gastrique est augmenté. L'utilisation concomitante de nelfinavir avec l'oméprazole peut conduire à une perte de la réponse virologique et à une possible résistance au nelfinavir et par conséquent l'utilisation concomitante est contre-indiquée. Des précautions sont recommandées lorsque nelfinavir est co-administré avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons. |
| <i>Sédatifs/anxiolytiques</i> | | |
| Midazolam | Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la co-administration de nelfinavir avec les benzodiazepines. | Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration avec nelfinavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, nelfinavir ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale. Si nelfinavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée. |
| <i>Antagonistes des récepteurs H1, Agonistes des récepteurs 5-HT</i> | | |
| Terfénadine, astémizole, cisapride | Le nelfinavir augmente les concentrations plasmatiques de terfénadine. Des interactions semblables existent probablement avec l'astémizole et le cisapride. | Nelfinavir ne doit pas être co-administré avec terfénadine, astémizole ou cisapride en raison du risque d'arythmies cardiaques graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|---|---|---|
| Antagonistes des récepteurs de l'endothéline | | |
| Bosentan | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de Bosentan avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de Bosentan. | La tolérance de Bosentan doit être surveillée en cas d'administration concomitante avec nelfinavir. |
| Analgésiques | | |
| Méthadone 80 mg ± 21 mg une fois par jour > 1 mois (Nelfinavir 1250mg deux fois par jour x 8 jours) | ASC Méthadone ↓47% | Aucun des sujets dans cette étude n'a ressenti des symptômes de manque; cependant du fait des modifications pharmacocinétiques, il pourrait arriver que certains patients recevant cette association médicamenteuse ressentent des symptômes de sevrage, nécessitant une augmentation de la posologie de méthadone. Lorsque la méthadone est co-administrée avec nelfinavir, son AUC peut être diminuée; en conséquence, lors d'une utilisation concomitante avec nelfinavir, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de méthadone (augmentation de la posologie) |
| Stéroïdes par voie nasale/inhalée | | |
| Fluticasone | Fluticasone ↑ | L'utilisation concomitante du propionate de fluticasone et de VIRACEPT peut augmenter les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. A utiliser avec prudence. Envisager des alternatives au propionate de fluticasone qui ne soient pas métabolisées par le CYP3A4, comme le béclo méthasone, en particulier pour une utilisation au long-terme. |
| Antidépresseurs | | |
| Trazodone | Trazodone ↑ | L'utilisation concomitante de trazodone et de VIRACEPT peut augmenter les concentrations plasmatiques de trazodone. L'association doit être utilisée avec prudence et une posologie plus faible de trazodone doit être envisagée. |
| Inhibiteurs de le PDE-5 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) | | |
| Tadalafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de tadalafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de tadalafil. | La co-administration de tadalafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec VIRACEPT n'est pas recommandée. |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|--|
| Sildénafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de sildénafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de sildénafil. | La co-administration de Sildénafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec VIRACEPT est contre-indiquée. (voir les contre-indications) |
| <i>Inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement des troubles de l'érection (TE)</i> | | |
| Tadalafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de tadalafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de tadalafil. | Utiliser en surveillant attentivement la survenue d'effets indésirables en raison de l'exposition accrue au tadalafil. |
| Sildénafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de sildénafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de sildénafil. | La posologie initiale de sildénafil ne doit pas dépasser 25 mg toutes les 48 heures. Utiliser en surveillant attentivement la survenue d'effets indésirables en raison de l'exposition accrue au sildénafil. |
| Vardénafil | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de vardénafil avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de vardénafil. | Utiliser en surveillant attentivement la survenue d'effets indésirables en raison de l'exposition accrue au vardénafil. |
| <i>Antigoutteux</i> | | |
| Colchicine | Interaction non étudiée. L'utilisation concomitante de la colchicine avec le nelfinavir peut augmenter la concentration plasmatique de la colchicine. | Il est recommandé de diminuer les doses de colchicine ou d'interrompre le traitement par la colchicine chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est normale si un traitement par nelfinavir est nécessaire. Les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique ne doivent pas être traités avec de la colchicine et du nelfinavir en même temps (voir section 4.4). |

| Médicament par classe thérapeutique (dose de nelfinavir utilisé dans les études) | Effet sur la concentration plasmatique % de modification | Recommandations concernant la co-administration |
|--|---|--|
| Préparations à base de plantes | | |
| <i>Millepertuis</i> | Les concentrations plasmatiques du nelfinavir peuvent diminuer en cas d'utilisation concomitante de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisant le médicament et/ou de protéines de transport. | Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) ne doivent pas être associées à un traitement par nelfinavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, arrêtez la prise de millepertuis, contrôlez la charge virale et si possible les concentrations de nelfinavir. Les concentrations de nelfinavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose de nelfinavir peut nécessiter une adaptation. L'effet inducteur du millepertuis peut persister pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement. |

↑ indique une augmentation, ↓ indique une diminution, ↔ indique un changement minimal (< 10 %).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction chez le rat n'ont révélé aucune réaction indésirable liée au traitement et ce, à des doses d'exposition systémique comparables à celles observées à doses thérapeutiques chez l'homme. L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée. VIRACEPT ne doit être administré au cours de la grossesse que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission du VIH. Des études effectuées sur des rates allaitantes ont montré que le nelfinavir est excrété dans le lait maternel. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'excrétion du nelfinavir dans le lait humain. Les mères doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement par VIRACEPT.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VIRACEPT n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La tolérance de VIRACEPT 250 mg comprimés a été évaluée chez plus de 1300 patients lors d'essais cliniques contrôlés. Dans ces études, la majorité des patients a reçu 750 mg trois fois par jour en monothérapie ou en association avec des analogues nucléosidiques ou 1250 mg deux fois par jour en association avec des analogues nucléosidiques. Les événements indésirables suivants pouvant être imputés au nelfinavir (càd réactions indésirables) ont été rapportés le plus fréquemment : diarrhées, nausées et rash. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Réactions indésirables lors des essais cliniques avec le nelfinavir

Les réactions indésirables survenues lors des essais cliniques sont présentées dans le Tableau 2. La liste mentionne également les anomalies biologiques importantes observées avec le nelfinavir (à 48 semaines).

Tableau 2 : Incidences des réactions indésirables et des anomalies biologiques importantes lors des études de phase II et de phase III. (Très fréquentes : $\geq 10\%$; fréquentes : $\geq 1\%$ et $< 10\%$)

| Appareil/Organe Fréquence des réactions | Réactions indésirables | |
|--|------------------------|--|
| | Grades 3 et 4 | Tous grades |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | | |
| Très fréquent | | Diarrhées |
| Fréquent | | Nausées, flatulences |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | | |
| Fréquent | | Rash |
| <i>Investigations</i> | | |
| Fréquent | | Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, neutropénie, augmentation de la créatine phosphokinase sérique, diminution de la numération des neutrophiles |

Enfants et nouveaux nés

Un total d'environ 400 patients a reçu du nelfinavir dans les essais thérapeutiques pédiatriques (études 524, 556, PACTG 377/725, et PENTA-7) jusqu'à la semaine 96. Le profil des effets indésirables observé pendant les essais cliniques pédiatriques a été similaire à celui observé chez les adultes. La diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez l'enfant. La neutropénie/leucopénie a été l'anomalie biologique la plus fréquemment observée. Durant ces études moins de 13 % des patients au total ont interrompu le traitement à cause d'effets indésirables.

Expérience post-commercialisation avec le nelfinavir

Les réactions indésirables graves et non graves provenant des notifications spontanées post-commercialisation (chez des patients traités par le nelfinavir en tant que seule antiprotéase ou en association à un autre traitement antirétroviral), non mentionnées précédemment à la rubrique 4.8 et pour lesquelles une relation de causalité avec le nelfinavir n'a pu être exclue, sont présentées ci-dessous. Ces données provenant d'un système de notifications spontanées, la fréquence des réactions indésirables n'est pas confirmée.

Affections du système immunitaire :

Peu fréquent ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$) : réactions d'hypersensibilité incluant bronchospasme, fièvre, prurit, œdème facial et rash maculo-papuleux ou dermatose bulleuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent - rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$) : les associations antirétrovirales ont été associées à une redistribution de la masse grasse corporelle (Lipodystrophie acquise) chez les patients atteints par le VIH, incluant une diminution de la graisse périphérique et faciale sous-cutanée, une augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de graisse rétrocervicale (Lipohypertrophie appelée bosse de bison).

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : nouveaux cas de diabète ou aggravation d'un diabète existant.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$) : vomissements, pancréatite/élévation de l'amylase.

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : ballonnement abdominal.

Affections hépatobiliaires :

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : hépatite, augmentation des enzymes hépatiques et ictère quand le nelfinavir est utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : une augmentation de la créatine phosphokinase sérique, des myalgies, myosites et rhabdomyolyses ont été rapportés avec des antiprotéases, particulièrement en association avec des analogues nucléosidiques.

Affections vasculaires :

Rare ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$) : augmentation des hémorragies spontanées chez les patients hémophiles.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare ($\leq 0,01\%$), y compris des cas isolés : érythème multiforme.

Population pédiatrique :

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés après la mise sur le marché et sont listés ci-dessous. Ces données étant issues d'un système de notification spontanée, la fréquence de ces effets indésirables est inconnue : hypertriglycéridémie, anémie, augmentation de l'acide lactique dans le sang, et pneumonie.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque reconnus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Les associations antirétrovirales ont été associées à des anomalies du métabolisme comme l'augmentation des triglycérides sanguins, l'augmentation du cholestérol sanguin, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Sa fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage aigu avec VIRACEPT chez l'homme est limitée. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Lorsqu'elle est nécessaire, l'élimination du nelfinavir non absorbé peut être obtenue par vomissement ou lavage gastrique. L'administration de charbon actif peut également contribuer à l'élimination du nelfinavir non absorbé. Le nelfinavir se lie fortement aux protéines, il est peu probable qu'une dialyse puisse significativement l'éliminer du sang.

Les surdosages de nelfinavir pourraient théoriquement être associés à une prolongation de l'intervalle QTc sur l'ECG (voir également la rubrique 5.3). La surveillance des patients en situation de surdosage est recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : antiviraux d'action directe, Code ATC J05A E04

Mécanisme d'action : la protéase du VIH est une enzyme requise pour le clivage protéolytique des polypeptides viraux, précurseurs des protéines associées au VIH infectieux. Le clivage de ces polypeptides viraux est essentiel à la maturation du virus infectieux. Le nelfinavir se lie réversiblement

aux sites actifs de la protéase du VIH et empêche le clivage de ces polypeptides, entraînant la formation de particules virales immatures et non infectieuses.

Activité antivirale in vitro : l'activité antivirale *in vitro* du nelfinavir a été démontrée pour les infections par le VIH, aussi bien aiguës que chroniques, dans les lignées cellulaires lymphoblastiques, des lymphocytes circulants et des monocytes/macrophages. Le nelfinavir est actif sur de nombreuses souches de laboratoires et d'isolats cliniques du VIH-1, et la souche du VIH-2 ROD. La concentration de nelfinavir efficace à 95 % se situe entre 7 et 111 nM (moyenne de 58 nM). Le nelfinavir a un effet antiviral additif, ou synergique, en association avec les inhibiteurs de transcriptase inverse, zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) et stavudine (d4T), sans augmentation de cytotoxicité.

Résistance : L'échappement viral au nelfinavir peut se produire via des mutations des acides aminés de la protéase virale en position 30, 88 et 90.

In vitro : des isolats de VIH présentant une sensibilité réduite au nelfinavir ont été sélectionnés *in vitro*. Dans des essais cliniques, au cours d'une période allant de 2 à 82 semaines, des isolats de VIH provenant d'une sélection de patients, traités par nelfinavir seul ou en association avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse ont été analysés pour leurs modifications phénotypiques (n = 19) ou génotypiques (n = 195 dont 157 analysables). Parmi les isolats analysables, plus de 10 % comportaient une ou plusieurs mutations de la protéase virale aux positions correspondant aux acides aminés 30, 35, 36, 46, 71, 77 et 88. Chez 19 patients pour lesquels les analyses à la fois phénotypique et génotypique ont été réalisées sur des isolats cliniques, 9 isolats de patients ont montré une réduction (de 5 à 93 fois) de leur sensibilité *in vitro* au nelfinavir. Les isolats de l'ensemble de ces 9 patients contenaient une ou plusieurs mutations du gène de la protéase virale. L'acide aminé en position 30 apparaît comme étant le site de mutation le plus fréquent.

Résistance croisée in vitro : des isolats de VIH issus de patients traités par nelfinavir ont montré une réduction de leur sensibilité *in vitro* au nelfinavir de 5 à 93 fois par rapport à la valeur à l'inclusion, mais n'ont pas montré une diminution concordante de leur sensibilité *in vitro* à l'indinavir, au ritonavir, au saquinavir ou à l'amprénavir. A l'inverse, après un traitement par ritonavir, sur 7 isolats cliniques de sensibilité *in vitro* au ritonavir réduite (8 à 115 fois) par rapport à la valeur à l'inclusion, 6 ont montré également une diminution de leur sensibilité au nelfinavir (5 à 40 fois). Un isolat de VIH issu d'un patient traité par saquinavir a montré une diminution de sa sensibilité au saquinavir (7 fois) mais n'a pas montré une diminution concordante de sa sensibilité au nelfinavir. La résistance croisée entre nelfinavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse est peu probable car des cibles enzymatiques différentes sont impliquées. Des isolats cliniques (n = 5) de sensibilité réduite à la zidovudine, à la lamivudine, ou à la névirapine restent pleinement sensibles *in vitro* au nelfinavir.

In vivo : Chez des patients recevant du nelfinavir en monothérapie ou du nelfinavir en association avec la zidovudine et la lamivudine ou la stavudine, l'incidence globale de la mutation D30N de la protéase virale dans les isolats analysables (n = 157) était de 54,8 %. L'incidence globale des autres mutations associées à une résistance primaire à l'IP était de 9,6 % pour la substitution L90M alors que les substitutions en 48, 82 et 84 n'ont pas été observées.

Données de pharmacodynamie clinique : il a été montré que le traitement par le nelfinavir, seul ou en association avec d'autres antirétroviraux, réduit la charge virale et augmente le taux de cellules CD4 chez les patients séropositifs pour le VIH-1. Les diminutions de l'ARN du VIH observées avec le nelfinavir en monothérapie étaient moins prononcées et d'une durée plus courte. Les effets du nelfinavir (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques de l'activité de la maladie, le taux de cellules CD4 et le taux d'ARN viral, ont été évalués dans plusieurs études portant sur des patients infectés par le VIH-1.

L'efficacité de la posologie en deux fois par jour par rapport à la posologie en trois fois par jour a été évaluée avec VIRACEPT 250 mg comprimé tout d'abord chez des patients naïfs d'inhibiteurs de la protéase. Une étude ouverte, randomisée a comparé la diminution du taux d'ARN viral obtenue avec 1250 mg de nelfinavir administrés en deux prises par jour par rapport à celle obtenue avec 750 mg de

nelfinavir administrés en trois prises par jour chez des patients naïfs d'IP, recevant également de la stavudine (30-40 mg deux fois par jour) et de la lamivudine (150 mg trois fois par jour).

| Proportion de patients avec un taux d'ARN viral en dessous de la limite de quantification (dosages sensible et ultrasensible) à la 48^{ème} semaine | | | | |
|--|-------------------|--|--|---------------|
| Dosage | Analyse | Viracept en 2 prises par jour (%) | Viracept en trois prises par jour (%) | CI95 % |
| Sensible | Données observées | 135/164 (82 %) | 146/169 (86 %) | (-12, +4) |
| | LOCF | 145/200 (73 %) | 161/206 (78 %) | (-14, +3) |
| | ITT (NC = F) | 135/200 (68 %) | 146/206 (71 %) | (-12, +6) |
| Ultrasensible | Données observées | 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, +9) |

LOCF = report de la dernière valeur disponible

ITT = intention de traiter

NC = F : données manquantes = échec

La posologie en deux prises par jour a entraîné des concentrations plasmatiques maximales significativement plus élevées que celles obtenues avec la posologie en trois prises par jour. De petites différences, statistiquement non significatives ont été observées pour les autres paramètres pharmacocinétiques, sans tendance en faveur d'une des deux posologies. Bien que l'étude 542 ne montrait aucune différence statistiquement significative entre les deux posologies en terme d'efficacité dans une population de patients essentiellement naïfs d'antirétroviraux, la pertinence de ces résultats chez les patients pré-traités par des antirétroviraux n'est pas connue.

Dans une étude, 297 patients séropositifs pour le VIH-1 ont reçu la zidovudine et la lamivudine plus le nelfinavir (2 doses différentes) ou seulement la zidovudine et la lamivudine, le nombre moyen initial de cellules CD4 était de 288 cellules/mm³ et le taux moyen initial de l'ARN plasmatique du VIH était de 5,21 log¹⁰ copies/ml (160 394 copies/ml). La diminution moyenne du taux d'ARN viral mesurée à la 24^{ème} semaine par PCR (< 400 copies/ml) était de 2,33 log¹⁰ chez les patients recevant l'association thérapeutique avec 750 mg de nelfinavir trois fois par jour, comparé à 1,34 log¹⁰ chez les patients recevant seulement la zidovudine et la lamivudine. A la 24^{ème} semaine, le pourcentage des patients dont le taux d'ARN viral a diminué au dessous de la limite de détection du dosage (< 400 copies/ml) a été de 81 % et 8 % pour les groupes traités respectivement par 750 mg de nelfinavir trois fois par jour associé à la zidovudine et à la lamivudine ou à la zidovudine et la lamivudine. A la 24^{ème} semaine, le taux moyen de lymphocytes CD4 a été augmenté de 150 et 95 cellules/mm³ pour les groupes traités respectivement par 750 mg de nelfinavir trois fois par jour associé à la zidovudine et à la lamivudine ou par zidovudine et lamivudine. A la 48^{ème} semaine, approximativement 75 % des patients traités par 750 mg de nelfinavir trois fois par jour associé à la zidovudine et à la lamivudine sont restés au-dessous du seuil de détection du dosage (< 400 copies/ml); l'augmentation moyenne du taux de lymphocytes CD4 a été de 198 cellules/mm³ dans ce groupe.

Aucune différence importante dans l'innocuité ou la tolérance n'a été observée entre les groupes de traitement en deux prises par jour et en trois prises par jour; la même proportion de patients présentait les effets indésirables, de quelque intensité que se soit, dans chacun des deux bras, indépendamment de leur lien avec le traitement.

Les concentrations plasmatiques des certains inhibiteurs de la protéase du VIH-1, qui sont métabolisés principalement par le CYP3A4, peuvent être augmentées par la co-administration de faibles doses de ritonavir qui est un inhibiteur de ce métabolisme. Le principe du traitement pour plusieurs de ces inhibiteurs de protéase, qui sont impliqués dans ce type d'interaction, consiste en la co-administration de faibles doses de ritonavir (« boosting ») afin d'accroître les concentrations plasmatiques et d'optimiser l'efficacité antivirale. Pour le nelfinavir, qui est métabolisé de façon prédominante par le CYP2C19 et seulement partiellement par le CYP3A4, les concentrations plasmatiques ne sont pas fortement augmentées par la co-administration de ritonavir et par conséquent il n'est pas nécessaire de co-administrer le nelfinavir avec de faibles doses de ritonavir. Deux études ont comparé la tolérance et

l'efficacité du nelfinavir (non boosté) et d'inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir, chacun en association avec d'autres molécules antirétrovirales.

L'étude M98-863 est une étude randomisée en double aveugle menée chez 653 patients naïfs de traitement antirétroviral comparant lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour, n=326) au nelfinavir (750 mg 3 fois par jour, n=327), chacun en association avec de la lamivudine (150 mg deux fois par jour) et de la stavudine (40 mg deux fois par jour). La médiane de la charge virale à l'inclusion était respectivement de $4,98 \log^{10}$ copies/ml et $5,01 \log^{10}$ copies/ml dans les bras de traitement nelfinavir et lopinavir/ritonavir. La médiane du taux de CD4+ à l'inclusion était de 232 cellules/mm³ dans les deux bras. A la semaine 48, 63 % des patients sous nelfinavir et 75 % des patients sous lopinavir/ritonavir avaient une charge virale inférieure à 400 copies/ml alors que 52 % des patients sous nelfinavir et 67 % des patients sous lopinavir/ritonavir avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml (analyse en intention de traiter où les perdus de vue ont été considérés comme étant en échec thérapeutique). L'augmentation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 195 cellules/mm³ et de 207 cellules/mm³ dans les bras nelfinavir et lopinavir/ritonavir respectivement. A 48 semaines de traitement, une proportion significativement plus importante de patients dans le bras lopinavir/ritonavir avait une charge virale <50 copies/ml par rapport au bras nelfinavir.

L'étude APV3002 est une étude randomisée en ouvert menée chez 649 patients à un stade avancé de la maladie à VIH et naïfs de traitement antirétroviral, comparant fosamprénavir/ritonavir (1400 mg/200 mg une fois par jour, n = 322) au nelfinavir (1250 mg deux fois par jour, n = 327), chacun administré avec de la lamivudine (150 mg deux fois par jour) ou de l'abacavir (300 mg deux fois par jour). La médiane de la charge virale à l'inclusion était de $4,8 \log^{10}$ copies/ml dans les deux bras de traitement. Les médianes des taux de CD4+ à l'inclusion étaient respectivement de 177 et 166 cellules/mm³ dans les bras de traitement nelfinavir et fosamprénavir/ritonavir. A la semaine 48, les résultats étaient comparables (non infériorité) entre les bras nelfinavir et fosamprénavir/ritonavir avec 68 % des patients sous nelfinavir et 69 % des patients sous fosamprénavir/ritonavir ayant une charge virale plasmatique < 400 copies/ml alors que 53 % des patients sous nelfinavir et 55 % des patients sous fosamprénavir/ritonavir avaient une charge virale plasmatique < 50 copies/ml (analyse en intention de traiter où les cas de rebond et arrêt de traitement ont été considérés comme des échecs thérapeutiques). L'augmentation moyenne du taux de CD4+ à la 48^{ème} semaine par rapport à l'inclusion était de 207 cellules/mm³ et 203 cellules/mm³ dans les groupes nelfinavir et fosamprénavir/ritonavir respectivement. Le taux d'échec virologique était plus important dans le groupe nelfinavir (17 %) que dans le groupe fosamprénavir/ritonavir (7 %). Il y a eu significativement moins d'émergence de résistance aux INTI avec le fosamprénavir/ritonavir qu'avec le nelfinavir (13 % versus 57 % ; p<0,001).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du nelfinavir ont été évaluées chez des volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH. Aucune différence importante n'a été observée entre les volontaires sains et les patients infectés par le VIH.

Absorption : après administration orale d'une dose unique ou de plusieurs doses de 500 mg à 750 mg (deux à trois comprimés à 250 mg), avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales de nelfinavir ont été généralement obtenues au bout de 2 à 4 heures.

Après administration répétée de 750 mg de nelfinavir toutes les 8 heures pendant 28 jours (état d'équilibre), les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) se situaient en moyenne entre 3 et 4 µg/ml, et les concentrations plasmatiques précédant immédiatement la dose suivante (minimum) se situaient entre 1 et 3 µg/ml. Une plus grande augmentation de la concentration plasmatique de nelfinavir que proportionnelle à la dose a été observée après administration de doses uniques, cependant, ceci n'a pas été observé après administration réitérée.

Une étude de pharmacocinétique chez des patients séropositifs pour le VIH, a comparé l'administration réitérée de doses de 1250 mg deux fois par jour à l'administration réitérée de doses de

750 mg trois fois par jour pendant 28 jours. Les patients recevant VIRACEPT deux fois par jour (n = 10), présentaient des concentrations plasmatiques maximales de nelfinavir (C_{max}) de $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ et des concentrations minimales le matin et le soir respectivement de $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ et de $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Les patients recevant VIRACEPT trois fois par jour (n = 11) présentaient des concentrations plasmatiques maximales de nelfinavir (C_{max}) de $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ et des concentrations minimales le matin et le soir respectivement de $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ et de $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. La différence entre les concentrations minimales du matin et de l'après-midi ou du soir pour les posologies à trois et deux prises par jour a également été observée chez des volontaires sains pour lesquels les dosages avaient été réalisés à des intervalles précis de 8 et 12 heures.

La pharmacocinétique du nelfinavir est similaire lors de l'administration en deux prises par jour et en trois prises par jour. Chez des patients, l' AUC_{0-24} du nelfinavir après administration de 1250 mg deux fois par jour était de $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g.h/ml}$ (n=10), et était de $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g.h/ml}$ (n=11) après administration de 750 mg trois fois par jour. L'exposition minimale au produit reste au moins 10 fois supérieure à la CI_{05} moyenne dans l'intervalle entre 2 doses, pour les 2 schémas posologiques. La relation clinique entre les mesures *in vitro* et l'activité du médicament et ses résultats cliniques n'a pas été établie. Une augmentation des concentrations plasmatiques de nelfinavir, plus que proportionnelle à la dose, a été observée après administration en dose unique ; cet effet n'a pas été retrouvé après administration en doses répétées.

La biodisponibilité absolue de VIRACEPT n'a pas été déterminée.

Effet des aliments sur l'absorption orale

Les aliments augmentent l'exposition au nelfinavir et diminuent la variabilité pharmacocinétique du nelfinavir comparé à l'administration à jeun. Dans une étude, des volontaires sains ont reçu une dose unique de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) à jeun ou après un repas (trois repas différents par leur teneur en calories et en lipides). Dans une seconde étude, des volontaires sains ont reçu une dose unique de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) à jeun ou après un repas (deux repas différents par leur teneur en lipides). Les résultats de ces deux études sont résumés ci-dessous.

Augmentation de l'ASC, de la C_{max} et du T_{max} du Nelfinavir suite à l'administration de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) après un repas comparé à l'administration à jeun

| Nombre de Kcal | % de lipides | Nombre de sujets | ASC multipliée par | C_{max} multipliée par | Augmentation du T_{max} (h) |
|----------------|--------------|------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 125 | 20 | n=21 | 2,2 | 2,0 | 1,00 |
| 500 | 20 | n=22 | 3,1 | 2,3 | 2,00 |
| 1000 | 50 | n=23 | 5,2 | 3,3 | 2,00 |

Augmentation de l'ASC, de la C_{max} et du T_{max} du Nelfinavir suite à l'administration de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimés à 250 mg) après un repas pauvre en lipides (20%) versus un repas riche en lipides (50%) comparé à l'administration à jeun

| Nombre de Kcal | % de lipides | Nombre de sujets | ASC multipliée par | C_{max} multipliée par | Augmentation du T_{max} (h) |
|----------------|--------------|------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 500 | 20 | n=22 | 3,1 | 2,5 | 1,8 |
| 500 | 50 | n=22 | 5,1 | 3,8 | 2,1 |

L'exposition au nelfinavir augmente lorsque la teneur en calories ou en lipides des repas pris avec VIRACEPT est augmentée.

Distribution : le nelfinavir est fortement lié aux protéines plasmatiques ($\geq 98 \%$). Les volumes de distribution estimés chez l'animal comme chez l'homme vont de 2 à 7 l/kg ce qui dépasse le volume total d'eau corporelle et indique une large pénétration du nelfinavir dans les tissus.

Métabolisme : des études *In vitro* ont démontré que de multiples isoformes du cytochrome P450, dont le CYP3A, le CYP2C19/C9 et le CYP2D6 sont responsables du métabolisme du nelfinavir. Un métabolite principal et plusieurs métabolites mineurs d'oxydation ont été retrouvés dans le plasma. Le métabolite d'oxydation principal, M8 (*tert-butyl* hydroxy nelfinavir) présente *in vitro*, une activité antivirale équivalente à celle de la molécule mère et sa formation est catalysée par le cytochrome polymorphe CYP2C19. La dégradation ultérieure de M8 paraît être catalysée par le CYP3A4. Chez les sujets présentant une activité normale du CYP2C19, les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 25 % de la concentration plasmatique totale liée au nelfinavir. On peut s'attendre chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 ou chez des patients recevant conjointement de puissants inhibiteurs du CYP2C19 (voir rubrique 4.5) à une élévation des concentrations plasmatiques du nelfinavir alors que les concentrations de *tert-butyl* hydroxy nelfinavir devraient être négligeables ou non détectables.

Élimination : les estimations de la clairance après administration orale de doses uniques (24-31 l/h) et de doses répétées (26-61 l/h) montrent que le nelfinavir présente une biodisponibilité hépatique moyenne à élevée. La dernière demi-vie d'élimination plasmatique était généralement de 3,5 à 5 heures. La majeure partie (87 %) d'une dose orale de 750 mg de nelfinavir marqué au carbone 14 a été retrouvée dans les fèces. La radioactivité fécale totale provenait du nelfinavir (22 %) et de nombreux métabolites hydroxylés (78 %). Seulement 1 à 2 % de la dose ont été retrouvés dans les urines, le nelfinavir inchangé représentant le principal composant.

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

Enfant :

Chez les enfants âgés de 2 à 13 ans, la clairance du nelfinavir administré par voie orale est 2 à 3 fois plus élevée que chez l'adulte avec une grande variabilité interindividuelle. Chez l'enfant, l'administration de la poudre orale ou des comprimés pelliculés de VIRACEPT, à une dose d'environ 25 à 30 mg/kg trois fois par jour, avec de la nourriture, permet d'atteindre des concentrations plasmatiques à l'équilibre qui sont similaires à celles atteintes chez des patients adultes recevant 750 mg trois fois par jour.

La pharmacocinétique du nelfinavir a été étudiée dans 5 études chez l'enfant de la naissance à l'âge de 13 ans. Les patients ont reçu VIRACEPT, soit trois fois par jour, soit deux fois par jour, avec des aliments ou lors de repas. Les posologies et les valeurs d'ASC₂₄ associées sont résumées ci-dessous.

Résumé de l'ASC₂₄ à l'équilibre du Nelfinavir dans les études pédiatriques

| Numéro de protocole | Posologie ¹ | N ² | Age | Aliments pris avec Viracept | ASC ₂₄ (mg.h/l) Moyenne arithmétique ± DS |
|---------------------|--------------------------------------|----------------|------------|--|---|
| AG1343-524 | 20 (19-28) mg/kg trois fois par jour | 14 | 2-13 ans | Poudre avec du lait, du lait maternisé, du flan ou de l'eau lors d'un repas léger ou prise d'un comprimé avec un repas léger | 56,1 ± 29,8 |
| PACTG-725 | 55 (48-60) mg/kg deux fois par jour | 6 | 3-11 ans | Avec des aliments | 101,8 ± 56,1 |
| PENTA 7 | 40 (34-43) mg/kg trois fois par jour | 4 | 2-9 mois | Avec du lait | 33,6 ± 8,9 |
| PENTA 7 | 75 (55-83) mg/kg deux fois par jour | 12 | 2-9 mois | Avec du lait | 37,2 ± 19,2 |
| PACTG-353 | 40 (14-56) mg/kg deux fois par jour | 10 | 6 semaines | Poudre avec de l'eau, du lait, du lait maternisé, du lait de soja ou des suppléments diététiques | 44,1 ± 27,4 |
| | | | 1 semaine | | 45,8 ± 32,1 |

¹ Posologie spécifiée par le protocole (intervalle de dose effectif)

² N : nombre de sujets avec des données pharmacocinétiques évaluables

Les concentrations moyennes résiduelles ne sont pas présentées dans ce tableau car elles ne sont pas disponibles à partir de toutes les études.

Des données pharmacocinétiques sont également disponibles pour 86 patients (âgés de 2 à 12 ans) ayant reçu du VIRACEPT 25-35 mg/kg trois fois par jour dans l'étude AG1343-556. Les données pharmacocinétiques de l'étude AG1343-556 étaient plus variables que celles provenant d'autres études conduites chez l'enfant ; l'intervalle de confiance à 95 % de l'ASC₂₄ était de 9 à 121 mg.h/l.

Globalement, l'utilisation de VIRACEPT chez l'enfant est associée à une exposition très variable au médicament. La raison de cette plus grande variabilité n'est pas connue mais pourrait être due à l'irrégularité de la prise d'aliments chez l'enfant.

Sujet âgé :

Il n'y a pas de données disponibles chez le sujet âgé.

Insuffisance hépatique :

Les paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir après administration de plusieurs doses n'ont pas été étudiés chez les patients séropositifs pour le VIH avec une insuffisance hépatique.

Les paramètres pharmacocinétiques du nelfinavir, après administration d'une dose unique de 750 mg, ont été étudiés chez des patients insuffisants hépatiques et chez des volontaires sains. Dans les groupes d'insuffisants hépatiques (classes A à C selon la classification de Child-Turcotte), une augmentation de 49 à 69 % de l'AUC du nelfinavir a été observée par rapport au groupe de volontaires sains. La dose orale unique de 750 mg a été bien tolérée par les volontaires sains et les sujets insuffisants hépatiques participant à cette étude. Aucune recommandation posologique ne peut être tirée des résultats de cette étude.

Une seconde étude a évalué la pharmacocinétique à l'équilibre du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour pendant 2 semaines) chez des adultes séronégatifs pour le VIH avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A ; n=6) ou modérée (Child-Pugh B ; n=6). Comparé aux sujets avec une fonction hépatique normale, l'ASC et la C_{max} du nelfinavir n'étaient pas significativement différentes chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère mais étaient augmentées de 62% et de 22%

respectivement chez les sujets avec une insuffisance hépatique modérée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Lors d'études *in vitro*, les canaux potassiques de cellules cardiaques humaines clonées (hERG) ont été inhibés par de fortes concentrations de nelfinavir et de son métabolite actif M8. Les canaux potassiques hERG ont été inhibés de 20 % par des concentrations de nelfinavir et de M8 qui sont, respectivement, approximativement quatre à cinq fois et soixante-dix fois supérieures aux fractions libres thérapeutiques moyennes atteintes chez l'homme. A l'opposé, aucun effet suggérant une prolongation de l'intervalle QT de l'ECG n'a été observé à des doses similaires chez le chien ou sur cœur isolé. La pertinence clinique de ces données *in vitro* demeure inconnue. Néanmoins, d'après les données résultant de produits connus pour prolonger l'intervalle QT, un blocage des canaux potassiques hERG de plus de 20 % peut être cliniquement significatif. Par conséquent, la possibilité de prolongation de l'intervalle QT doit être envisagée dans les cas de surdosage (voir rubrique 4.4).

Toxicité aiguë et chronique : des études de toxicité aiguë et chronique ont été conduites chez la souris (500 mg/kg/jour), le rat (jusqu'à 1000 mg/kg/jour) et le singe (jusqu'à 800 mg/kg/jour). Une augmentation de la masse du foie et une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes proportionnelle à la dose ont été observées chez le rat. Une perte de poids et un dépérissement physique général, ainsi que des signes généraux de toxicité gastro-intestinale ont été observés chez le singe.

Mutagenicité : des études *in vitro* et *in vivo* avec et sans activation métabolique ont montré que le nelfinavir est dépourvu d'effets mutagènes ou génotoxiques.

Carcinogénicité : des études de carcinogénicité avec le mésylate de nelfinavir ont été réalisées chez la souris et le rat par voie orale sur une période de deux ans. Chez la souris, l'administration de doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/j n'a pas mis en évidence un effet oncogène. Chez le rat, l'administration de 1000 mg/kg/j a entraîné une augmentation des incidences d'adénomes et de carcinomes des cellules folliculaires thyroïdiennes, par rapport aux témoins. Les expositions systémiques étaient 3 à 4 fois supérieures à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. L'administration de 300 mg/kg/j a entraîné une augmentation de l'incidence d'adénomes folliculaires thyroïdiens. Il a été montré que l'administration chronique de nelfinavir chez le rat produisait des effets compatibles avec une induction enzymatique, prédisposant le rat, mais pas l'homme, aux néoplasmes thyroïdiens. Les données disponibles suggèrent qu'il est peu probable que le nelfinavir soit carcinogène chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chaque comprimé contient les excipients suivants :

Comprimé nu :

Silicate de calcium

Croscopolidone

Stéarate de magnésium

Indigotine (E132) sous forme de poudre

Enrobage du comprimé :

Hypromellose

Triacétate de glycérol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

VIRACEPT comprimés pelliculés se présente en flacon plastique (PEHD) contenant 270 ou 300 comprimés, muni d'une fermeture de sécurité enfant en PEHD contenant un joint en polyéthylène. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 janvier 1998
Date de dernier renouvellement : 23 janvier 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

VIRACEPT 50 mg/g poudre orale

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

VIRACEPT 250 mg comprimés pelliculés :

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'AMM s'engage à réaliser les études et les activités additionnelles de pharmacovigilance détaillées dans le plan de pharmacovigilance, conformément à la version 1 datée du 30 juillet 2007 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présentée dans le Module 1.8.2. du dossier de demande d'autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour ultérieure du PGR en accord avec le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

En conformité avec la ligne directrice du CHMP sur les systèmes de gestion du risque pour les médicaments à usage humain, le PGR mis à jour doit être soumis simultanément au prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise

- Lorsqu'une nouvelle information pouvant modifier les spécifications en cours relatives à la tolérance (Safety Specification), le Plan de Pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque, est connue.
- Dans les 60 jours suivant l'aboutissement d'une étape importante de pharmacovigilance ou de minimisation du risque.
- A la demande de l'Agence Européenne du Médicament.

PSUR : Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports de mise à jour des informations sur la sécurité (PSURs) tous les ans.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viracept 50 mg/g poudre orale
Nelfinavir

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Le flacon contient 144 g de poudre orale. Chaque gramme de poudre orale contient du mésylate de nelfinavir équivalent à 50 mg de nelfinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également un édulcorant l'aspartame (E 951), du palmitate de saccharose, du potassium, des arômes naturels et artificiels et d'autres constituants. Voir la Notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

144 g de poudre orale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas reconstituer dans le flacon

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/054/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

viracept 50 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viracept 50 mg/g poudre orale
Nelfinavir

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de poudre orale contient 50 mg de nelfinavir (sous forme de mésylate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du E 95, du palmitate de saccharose, du potassium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

144 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas reconstruire dans le flacon

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

“logo”

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/054/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viracept 250 mg comprimés pelliculés
Nelfinavir

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 292,25 mg de mésylate de nelfinavir, correspondant à 250 mg de nelfinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également un colorant l'indigotine (E 132) et d'autres constituants.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

270 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/054/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRALLE

viracept 250 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viracept 250 mg comprimés pelliculés
Nelfinavir

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de nelfinavir (sous forme de mésylate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

270 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

“logo”

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/054/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viracept 250 mg comprimés pelliculés
Nelfinavir

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 292,25 mg de mésylate de nelfinavir, correspondant à 250 mg de nelfinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également un colorant l'indigotine (E 132) et d'autres constituants.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/054/005

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRASILE

viracept 250 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Viracept 250 mg comprimés pelliculés
Nelfinavir

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de nelfinavir (sous forme de mésylate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

“logo”

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/054/005

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

VIRACEPT 50 mg/g poudre orale Nelfinavir

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou gênant, ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viracept et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viracept
3. Comment prendre Viracept
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viracept
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRACEPT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Qu'est ce que Viracept

Viracept contient un médicament appelé le nelfinavir qui est un "inhibiteur de protéase". Il appartient à un groupe de médicaments appelés les "antirétroviraux".

Dans quels cas est utilisé Viracept

Viracept est utilisé avec d'autres médicaments antirétroviraux pour :

- Agir contre le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH). Il contribue à réduire le nombre de particules de VIH dans votre sang.
- Augmenter dans votre sang le nombre de certaines cellules qui aident à combattre les infections. Ces cellules sont appelées globules blancs CD4. Leur nombre est particulièrement diminué lorsque vous êtes infecté par le VIH. Ceci conduit à une augmentation du risque de contracter différents types d'infections.

Viracept ne guérit pas votre infection due au VIH. Vous pouvez continuer à développer des infections ou d'autres maladies liées à votre infection par le VIH. Le traitement par Viracept ne réduit pas le risque de transmission du VIH aux autres personnes par voie sexuelle ou sanguine. Vous devez continuer à prendre les précautions qui s'imposent afin d'éviter la transmission du VIH à d'autres personnes lorsque vous prenez Viracept.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VIRACEPT

Ne prenez jamais Viracept si :

- Vous êtes allergique au nelfinavir ou à l'un des autres composants (indiqués à la rubrique 6 « Informations supplémentaires »).
- Vous prenez un des médicaments indiqués dans la première partie de la rubrique 2 « Prise d'autres médicaments », « Ne prenez pas Viracept ».

Ne prenez pas Viracept si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus.

Faites attention avec Viracept :

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Viracept si :

- Vous avez des problèmes aux reins
- Vous avez un taux élevé de sucre dans le sang (diabète)
- Vous avez une maladie rare du sang héréditaire appelée « hémophilie »
- Vous avez une maladie du foie causée par une hépatite B ou C. Votre médecin peut juger nécessaire d'effectuer des tests sanguins réguliers

Si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Viracept.

Patients insuffisants hépatiques

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé d'effets indésirables sévères et potentiellement fatals et des tests sanguins peuvent être nécessaires afin de contrôler la fonction hépatique. Si vous avez déjà eu une maladie du foie, veuillez en informer votre médecin.

Graisses corporelles

Les associations de médicaments antirétroviraux peuvent provoquer des modifications de l'aspect physique dues à des changements de la répartition des graisses corporelles. Ces modifications peuvent inclure une fonte de la graisse des jambes, des bras et du visage, une accumulation de graisse intra-abdominale (au niveau du ventre) et dans d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et un dépôt graisseux au niveau de la nuque ("bosse de bison"). La cause et les effets à long terme de ces désordres ne sont pas connus à ce jour. Contactez votre médecin si vous remarquez des changements dans la répartition des graisses corporelles.

Signes d'infections antérieures

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Problèmes osseux (ostéonécrose)

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour exécuter certains mouvements. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, Viracept peut modifier les effets de certains médicaments et certains autres médicaments peuvent modifier les effets de Viracept.

Ne prenez pas Viracept et dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- Médicaments dérivés de l'ergot de seigle comme la cabergoline, l'ergotamine ou le lisuride (pour la maladie de Parkinson ou la migraine)
- Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (pour la dépression ou pour améliorer votre humeur)
- Rifampicine (pour la tuberculose)
- Terfénadine ou astémizole (pour l'allergie)

- Pimozide (utilisé pour les troubles de la santé mentale)
- Amiodarone ou quinidine (pour les troubles du rythme cardiaque)
- Phénobarbital ou carbamazépine (pour les convulsions ou l'épilepsie)
- Triazolam ou midazolam oral (pour l'anxiété ou pour faciliter votre sommeil)
- Cisapride (pour les brûlures œsophagiennes ou les problèmes de votre système digestif)
- Oméprazole (pour les ulcères dans votre estomac ou votre intestin)
- Alfuzosine (pour l'hypertrophie de la prostate (HBP))
- Sildénafil (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP))
- Simvastatine ou lovastatine (pour diminuer le cholestérol dans le sang)

Si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus, ne prenez pas Viracept et parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Si vous n'êtes pas sûr, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre Viracept.

Dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- D'autres médicaments contre l'infection due au VIH comme le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir et la delavirdine, l'amprenavir, l'efavirenz ou la nevirapine
- Des contraceptifs oraux (la pilule). Viracept peut bloquer l'action de la pilule. Par conséquent, vous devez utiliser d'autres méthodes de contraception (comme les préservatifs) lorsque vous prenez Viracept.
- Les antagonistes des canaux calciques comme le bépridil (pour les problèmes cardiaques)
- Médicaments immunosuppresseurs comme le tacrolimus ou la ciclosporine
- Médicaments qui diminuent l'acidité de l'estomac comme le lansoprazole
- Fluticasone (pour le rhume des foins)
- Phénytoïne (pour les convulsions ou l'épilepsie)
- Méthadone (pour la dépendance aux drogues)
- Sildénafil (pour obtenir ou conserver une érection)
- Tadalafil (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou pour obtenir ou conserver une érection)
- Vardénafil (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou pour obtenir ou conserver une érection)
- Kétoconazole, itraconazole ou fluconazole (pour les infections dues à des champignons)
- Rifabutine, érythromycine ou clarithromycine (pour les infections dues à des bactéries)
- Midazolam administré par injection ou diazépam (pour l'anxiété ou pour faciliter votre sommeil)
- Fluoxétine, paroxétine, imipramine, amitriptyline ou trazodone (pour la dépression)
- Atorvastatine ou autres statines (pour diminuer le cholestérol dans le sang)
- Salmeterol (pour l'asthme ou la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO))
- Warfarine (pour réduire le risque de formation de caillots sanguins dans vos vaisseaux)
- Colchicine (pour les crises de goutte ou la fièvre méditerranéenne)
- Bosentan (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP))

Si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre Viracept.

Aliments et boissons :

Prenez Viracept au cours d'un repas. Cela aidera votre corps à bénéficier complètement des effets de votre médicament.

Grossesse, contraception et allaitement :

- Avant de prendre Viracept, vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir.
- Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Viracept car le VIH peut être transmis à votre enfant.

- Viracept peut bloquer l'action des contraceptifs oraux (la pilule). Par conséquent, vous devez utiliser d'autres méthodes de contraception (comme les préservatifs) lorsque vous prenez Viracept.
- Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Il est peu probable que Viracept affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Viracept :

- Ce médicament contient du saccharose qui est un type de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous ne pouviez pas tolérer ou digérer certains sucres (intolérance à certains sucres), parlez-en avec lui avant de prendre ce médicament. Chaque dose contient jusqu'à 5,9 milligrammes de saccharose dont il faut tenir compte chez les patients ayant un diabète.
- Ce médicament contient de l'aspartam qui est une source de phénylalanine. Ceci peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie.
- Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol (39 milligrammes) de potassium par dose, c'est-à-dire pratiquement "sans potassium".

Si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Viracept.

3. COMMENT PRENDRE VIRACEPT

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Les doses habituelles sont données ci-dessous. Suivez soigneusement les instructions afin de bénéficier entièrement des effets de Viracept.

Viracept poudre orale est destiné aux personnes qui ne peuvent pas prendre des comprimés. Viracept comprimés est généralement recommandé pour les adultes et les enfants plus âgés. Pour les enfants plus jeunes capables de prendre des comprimés, Viracept comprimés peut être pris à la place de la poudre orale. Si vous souhaitez prendre les comprimés à la place de la poudre orale, veuillez vous référer à la notice de Viracept 250 mg comprimés.

Comment préparer Viracept

Deux cuillères-mesures sont fournies dans la boîte du médicament :

- une cuillère-mesure blanche de 1 gramme (1 g)
- une cuillère-mesure bleue de 5 grammes (5 g).

Remplissez à ras bord la cuillère-mesure de poudre. Vous pouvez utiliser le manche de la seconde cuillère-mesure pour enlever la poudre en excès (voir l'image ci-dessous).



- Vous pouvez mélanger la poudre avec une petite quantité d'eau, de lait, de lait maternisé, de lait de soja, de lait de soja maternisé, de suppléments diététiques ou de flan.
- Si vous mélangez la poudre et ne la prenez pas immédiatement, vous pouvez conserver le mélange au réfrigérateur pendant au maximum 6 heures.
- Ne mélangez pas la poudre avec du jus d'orange, de la compote de pomme ou d'autres liquides ou aliments acides. Cela peut donner à votre médicament un goût amer.
- N'ajoutez pas de liquide à la poudre dans son conditionnement d'origine.

Prendre ce médicament

- **Prenez Viracept au cours d'un repas. Cela aidera votre corps à bénéficier complètement des effets de votre médicament.**
- Prenez à chaque fois la totalité du mélange que vous avez préparé. Cela garantira que vous avez pris la dose exacte de votre médicament.
- Prenez toutes vos doses au bon moment chaque jour. Cela contribuera à l'efficacité de votre médicament
- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir parlé au préalable avec votre médecin.

Posologie

Adultes et enfants âgés de plus de 13 ans :

Viracept poudre peut être pris soit deux fois par jour, soit trois fois par jour, au cours d'un repas. Le tableau 1 ci-dessous présente les posologies usuelles.

Tableau 1

| Dose à prendre par les adultes et les enfants âgés de plus de 13 ans. | | |
|---|---|--|
| Combien de fois vous prenez Viracept | Nombre de cuillères-mesures Cuillère bleue (5 g) Cuillère blanche (1 g) | Quelle quantité vous prenez chaque fois (en grammes) |
| Deux fois par jour | 5 | 25 g |
| Trois fois par jour | 3 | 15 g |

Enfants âgés de 3 à 13 ans

Pour les enfants âgés de 3 à 13 ans, la posologie recommandée de Viracept poudre orale est basée sur le poids corporel. Vous donnerez le médicament à votre enfant, soit deux fois par jour, soit trois fois par jour, au cours d'un repas.

Les différentes possibilités sont montrées dans les tableaux séparés ci-dessous.

- **Tableau 2 :** si vous donnez le médicament **deux fois par jour**, vous donnerez à chaque fois 50-55 mg de nelfinavir pour chaque kilo de poids corporel.
- **Tableau 3 :** si vous donnez le médicament **trois fois par jour**, vous donnerez à chaque fois 25-30 mg de nelfinavir pour chaque kilo de poids corporel.

Tableau 2

| Dose à donner deux fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans. | | | |
|---|-----------------------------|------------------------|--|
| Poids corporel de votre enfant | Nombre de cuillères-mesures | | Quelle quantité vous devez donner chaque fois (en grammes) |
| | Cuillère bleue (5 g) | Cuillère blanche (1 g) | |
| 7,5 à 8,5 kg | 1 | plus 3 | 8 g |
| 8,5 à 10,5 kg | 2 | - | 10 g |
| 10,5 à 12 kg | 2 | plus 2 | 12 g |
| 12 à 14 kg | 2 | plus 4 | 14 g |
| 14 à 16 kg | 3 | plus 1 | 16 g |
| 16 à 18 kg | 3 | plus 3 | 18 g |
| 18 à 22 kg | 4 | plus 1 | 21 g |
| Au dessus de 22 kg | 5 | - | 25 g |

Tableau 3

| Dose à donner trois fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans. | | | |
|--|-----------------------------|------------------------|--|
| Poids corporel de votre enfant | Nombre de cuillères-mesures | | Quelle quantité vous devez donner chaque fois (en grammes) |
| | Cuillère bleue (5 g) | Cuillère blanche (1 g) | |
| 7,5 à 8,5 kg | 1 | - | 5 g |
| 8,5 à 10,5 kg | 1 | plus 1 | 6 g |
| 10,5 à 12 kg | 1 | plus 2 | 7 g |
| 12 à 14 kg | 1 | plus 3 | 8 g |
| 14 à 16 kg | 2 | - | 10 g |
| 16 à 18 kg | 2 | plus 1 | 11 g |
| 18 à 22 kg | 2 | plus 3 | 13 g |
| Au dessus de 22 kg | 3 | - | 15 g |

Si vous avez pris plus de Viracept que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Viracept que vous n'auriez dû, parlez-en à un médecin ou un pharmacien ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Prenez la boîte de médicament avec vous. Parmi d'autres effets, de très fortes doses de Viracept pourraient provoquer des troubles de votre rythme cardiaque.

Si vous oubliez de prendre Viracept

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante dès que vous vous en apercevez.

- Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne tenez pas compte de la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Viracept

Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans en avoir parlé au préalable avec votre médecin. Prenez vos doses au bon moment chaque jour. Cela contribuera à l'efficacité de votre médicament.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viracept peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- **Réactions allergiques.** Les signes peuvent inclure une gêne respiratoire, de la fièvre, des démangeaisons, un gonflement du visage et une éruption cutanée qui peut donner parfois des cloques.
- **Augmentation des saignements si vous êtes hémophile** Si vous êtes atteint d'hémophilie de type A ou B, dans de rares cas les saignements peuvent augmenter.
- **Maladie osseuse (ostéonécrose)** Les signes peuvent inclure une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour exécuter certains mouvements. Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os).
- **Infection** Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents.

Si vous remarquez un des effets indiqués ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables possibles dont vous devez parler à votre médecin

Si vous ressentez un des effets indésirables indiqués ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, dites-le à votre médecin.

Très fréquents (chez plus d'un patient sur 10)

- Diarrhée

Fréquents (chez moins d'un patient sur 10)

- Eruption cutanée
- Flatulences
- Sensation de malaise
- Diminution d'un type particulier de globules blancs qui luttent contre les infections (neutrophiles)
- Résultats anormaux de tests sanguins mesurant l'activité du foie ou l'activité des muscles.

Peu fréquents (chez moins d'un patient sur 100)

- Malaise
- Inflammation du pancréas. Les signes incluent des douleurs sévères dans votre estomac qui se diffusent dans votre dos.
- Les associations de médicaments antirétroviraux peuvent provoquer des modifications de l'aspect physique dues à des changements de la répartition des graisses corporelles. Ces modifications peuvent inclure une fonte de la graisse des jambes, des bras et du visage, une accumulation de graisse intra-abdominale (au niveau du ventre) et dans d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et un dépôt graisseux au niveau de la nuque (bosse de bison). La cause et les effets à long terme de ces désordres ne sont pas connus à ce jour.

Rares (chez moins d'un patient sur 1000)

- Jaunissement de la peau ou des yeux. Cela pourrait être un signe de problème au foie comme une hépatite ou une jaunisse
- Une forme sévère d'éruption cutanée (érythème polymorphe)

- Gonflement de votre ventre (abdomen)
- Taux élevé de sucre dans le sang (diabète) ou aggravation d'un diabète existant
- Des cas de douleurs musculaires, de sensibilité douloureuse ou de faiblesse musculaire ont été rarement rapportés, particulièrement sous traitement antirétroviral comportant des inhibiteurs de la protéase et des analogues nucléosidiques. Ces troubles musculaires ont rarement été graves entraînant une dégénérescence des muscles (rhabdomyolyses).

Autres effets indésirables également rapportés :

- Les associations de médicaments antirétroviraux peuvent également entraîner une augmentation de l'acide lactique et du taux de sucre dans le sang, une hyperlipidémie (augmentation du taux de graisse dans le sang) et une résistance à l'insuline.
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Maladie des poumons (pneumonie)
- Des cas de diabète ou d'augmentation du taux de sucre dans le sang ont été rapportés chez des patients recevant ce traitement ou un autre inhibiteur de la protéase.

Effets indésirables chez les enfants :

Environ 400 enfants (âgés de 0 à 13 ans) ont reçu Viracept dans le cadre d'essais cliniques. Les effets indésirables observés chez les enfants ont été similaires à ceux observés chez les adultes. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez l'enfant. Les effets indésirables ont rarement entraîné une interruption du traitement par Viracept.

5. COMMENT CONSERVER VIRACEPT

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans le conditionnement primaire d'origine.
- La solution mélangée peut être conservée au réfrigérateur pendant une durée maximale de 6 heures.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Viracept

- La substance active contenue dans Viracept est le nelfinavir. Chaque gramme de poudre orale contient une quantité de mésylate de nelfinavir équivalente à 50 mg de nelfinavir.
- Les autres composants sont de la cellulose microcristalline, de la maltodextrine, du phosphate dibasique de potassium, de la crospovidone, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'aspartame (E951), du malmitate de saccharose et des arômes naturels et artificiels.

Qu'est-ce que Viracept et contenu de l'emballage extérieur

Viracept 50 mg/g poudre orale est une poudre de couleur blanche à sensiblement blanche. Viracept est fourni dans des flacons en plastique munis d'une fermeture de sécurité enfant en plastique. Un flacon contient 144 grammes de poudre et est fourni avec une cuillère-mesure de 1 gramme (blanche) et une cuillère-mesure de 5 grammes (bleue).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant :

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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 - 6 177 280

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

VIRACEPT 250 mg comprimés pelliculés Nelfinavir

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou gênant, ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viracept et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Viracept
3. Comment prendre Viracept
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viracept
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRACEPT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Qu'est ce que Viracept

Viracept contient un médicament appelé le nelfinavir qui est un "inhibiteur de protéase". Il appartient à un groupe de médicaments appelés les "antirétroviraux".

Dans quels cas est utilisé Viracept

Viracept est utilisé avec d'autres médicaments antirétroviraux pour :

- Agir contre le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH). Il contribue à réduire le nombre de particules de VIH dans votre sang.
- Augmenter dans votre sang le nombre de certaines cellules qui aident à combattre les infections. Ces cellules sont appelées globules blancs CD4. Leur nombre est particulièrement diminué lorsque vous êtes infecté par le VIH. Ceci conduit à une augmentation du risque de contracter différents types d'infections.

Viracept ne guérit pas votre infection due au VIH. Vous pouvez continuer à développer des infections ou d'autres maladies liées à votre infection par le VIH. Le traitement par Viracept ne réduit pas le risque de transmission du VIH aux autres personnes par voie sexuelle ou sanguine. Vous devez continuer à prendre les précautions qui s'imposent afin d'éviter la transmission du VIH à d'autres personnes lorsque vous prenez Viracept.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VIRACEPT

Ne prenez jamais Viracept si :

- Vous êtes allergique au nelfinavir ou à l'un des autres composants (indiqués à la rubrique 6 «Informations supplémentaires»).
- Vous prenez un des médicaments indiqués dans la première partie de la rubrique 2 « Prise d'autres médicaments », « Ne prenez pas Viracept ».

Ne prenez pas Viracept si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus.

Faites attention avec Viracept :

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Viracept si :

- Vous avez des problèmes aux reins
- Vous avez un taux élevé de sucre dans le sang (diabète)
- Vous avez une maladie rare du sang héréditaire appelée « hémophilie »
- Vous avez une maladie du foie causée par une hépatite B ou C. Votre médecin peut juger nécessaire d'effectuer des tests sanguins réguliers

Si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Viracept.

Patients insuffisants hépatiques :

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé d'effets indésirables sévères et potentiellement fatals et des tests sanguins peuvent être nécessaires afin de contrôler la fonction hépatique. Si vous avez déjà eu une maladie du foie, veuillez en informer votre médecin.

Graisses corporelles

Les associations de médicaments antirétroviraux peuvent provoquer des modifications de l'aspect physique dues à des changements de la répartition des graisses corporelles. Ces modifications peuvent inclure une fonte de la graisse des jambes, des bras et du visage, une accumulation de graisse intra-abdominale (au niveau du ventre) et dans d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et un dépôt graisseux au niveau de la nuque ("bosse de bison"). La cause et les effets à long terme de ces désordres ne sont pas connus à ce jour. Contactez votre médecin si vous remarquez des changements dans la répartition des graisses corporelles.

Signes d'infections antérieures

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Problèmes osseux (ostéonécrose)

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour exécuter certains mouvements. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, Viracept peut modifier les effets de certains médicaments et certains autres médicaments peuvent modifier les effets de Viracept.

Ne prenez pas Viracept et dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- Médicaments dérivés de l'ergot de seigle comme la cabergoline, l'ergotamine ou le lisuride (pour la maladie de Parkinson ou la migraine)
- Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (pour la dépression ou pour améliorer votre humeur)
- Rifampicine (pour la tuberculose)
- Terfénadine ou astémizole (pour l'allergie)

- Pimozide (utilisé pour les troubles de la santé mentale)
- Amiodarone ou quinidine (pour les troubles du rythme cardiaque)
- **Phénobarbital ou carbamazépine (pour les convulsions ou l'épilepsie)**
- Triazolam ou midazolam oral (pour l'anxiété ou pour faciliter votre sommeil)
- Cisapride (pour les brûlures œsophagiennes ou les problèmes de votre système digestif)
- Oméprazole (pour les ulcères dans votre estomac ou votre intestin)
- Alfuzosine (pour l'hypertrophie de la prostate (HBP))
- Sildénafil (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP))
- Simvastatine ou lovastatine (pour diminuer le cholestérol dans le sang)

Si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus, ne prenez pas Viracept et parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Si vous n'êtes pas sûr, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre Viracept.

Dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- D'autres médicaments contre l'infection due au VIH comme le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir et la delavirdine, l'amprenavir, l'efavirenz ou la nevirapine
- Des contraceptifs oraux (la pilule). Viracept peut bloquer l'action de la pilule. Par conséquent, vous devez utiliser d'autres méthodes de contraception (comme les préservatifs) lorsque vous prenez Viracept.
- Les antagonistes des canaux calciques comme le bépridil (pour les problèmes cardiaques)
- Médicaments immunosuppresseurs comme le tacrolimus ou la ciclosporine
- Médicaments qui diminuent l'acidité de l'estomac comme le lansoprazole
- Fluticasone (pour le rhume des foies)
- Phénytoïne (pour les convulsions ou l'épilepsie)
- Méthadone (pour la dépendance aux drogues)
- Sildénafil (pour obtenir ou conserver une érection)
- Tadalafil (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou pour obtenir ou conserver une érection)
- Vardénafil (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou pour obtenir ou conserver une érection)
- Kétoconazole, itraconazole ou fluconazole (pour les infections dues à des champignons)
- Rifabutine, érythromycine ou clarithromycine (pour les infections dues à des bactéries)
- Midazolam administré par injection ou diazépam (pour l'anxiété ou pour faciliter votre sommeil)
- Fluoxétine, paroxétine, imipramine, amitriptyline ou trazodone (pour la dépression)
- Atorvastatine ou autres statines (pour diminuer le cholestérol dans le sang)
- Salmeterol (pour l'asthme ou la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO))
- Warfarine (pour réduire le risque de formation de caillots sanguins dans vos vaisseaux)
- Colchicine (pour les crises de goutte ou la fièvre méditerranéenne)
- Bosentan (pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP))

Si vous êtes concerné par l'un des cas ci-dessus, ou si vous n'êtes pas sûr, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre Viracept.

Aliments et boissons :

Prenez Viracept au cours d'un repas. Cela aidera votre corps à bénéficier complètement des effets de votre médicament.

Grossesse, contraception et allaitement :

- Avant de prendre Viracept, vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir.
- Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Viracept car le VIH peut être transmis à votre enfant.

- Viracept peut bloquer l'action des contraceptifs oraux (la pilule). Par conséquent, vous devez utiliser d'autres méthodes de contraception (comme les préservatifs) lorsque vous prenez Viracept.
- Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Il est peu probable que Viracept affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

3. COMMENT PRENDRE VIRACEPT

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Les doses habituelles sont décrites ci-dessous. Suivez soigneusement les instructions afin de bénéficier entièrement des effets de Viracept.

Les comprimés de Viracept doivent être pris par la bouche. Ils doivent être avalés entiers et être pris au cours d'un repas. Pour les adultes et les enfants ne pouvant pas prendre des comprimés, Les comprimés de Viracept peuvent être mis dans l'eau et pris comme suit :

- Mettre le(s) comprimé(s) dans un demi-verre d'eau et mélanger avec une cuillère.
- Une fois que le(s) comprimé(s) est(sont) dispersé(s), mélanger soigneusement le liquide trouble bleuté et l'avaler immédiatement.
- Rincer le verre avec un demi-verre d'eau, puis avaler celle-ci afin de s'assurer que la totalité de la dose soit prise.

L'association de Viracept à des aliments acides ou jus (jus d'orange, jus de pomme ou compote de pomme) n'est pas recommandée car cette association peut donner un goût amer.

Il est également possible de prendre à la place Viracept 50 mg/g poudre orale. Si vous souhaitez prendre la poudre orale à la place des comprimés, veuillez vous référer à la notice de Viracept 50 mg/g poudre orale.

Prendre ce médicament

- **Prenez Viracept au cours d'un repas. Cela aidera votre corps à bénéficier complètement des effets de votre médicament.**
- Prenez toutes vos doses au bon moment chaque jour. Cela contribuera à l'efficacité de votre médicament
- N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir parlé au préalable avec votre médecin.

Posologie

Adultes et enfants âgés de plus de 13 ans :

Viracept comprimés peut être pris soit deux fois par jour, soit trois fois par jour, au cours d'un repas. Le tableau ci-dessous présente les posologies usuelles.

Tableau 1

| Dose à prendre par les adultes et les enfants âgés de plus de 13 ans. | | |
|--|---------------------|---|
| Combien de fois vous prenez Viracept | Nombre de comprimés | Quelle quantité vous prenez chaque fois (en milligrammes) |
| Deux fois par jour | 5 - | 1250 mg |
| Trois fois par jour | 3 - | 750 mg |

Enfants âgés de 3 à 13 ans

Pour les enfants âgés de 3 à 13 ans, la posologie recommandée de Viracept comprimés est basée sur leur poids corporel. Surveiller attentivement la prise de poids de votre enfant afin de s'assurer que la dose journalière totale appropriée soit prise.

- Si votre enfant pèse 18 kg ou plus, vous pouvez lui donner les comprimés, soit deux fois par jour, soit trois fois par jour.
- Si votre enfant pèse 18 kg ou moins, vous devez lui donner les comprimés trois fois par jour.

Les différentes possibilités sont montrées dans les tableaux séparés ci-dessous.

- **Tableau 2** : si vous donnez le médicament **deux fois par jour** (pour les enfants qui pèsent 18 kg ou plus), vous donnerez à chaque fois 50-55 mg de nelfinavir pour chaque kilo de poids corporel.
- **Tableau 3** : si vous donnez le médicament **trois fois par jour**, vous donnerez à chaque fois 25-35 mg de nelfinavir pour chaque kilo de poids corporel **à l'exception des enfants qui pèsent entre 10,5 - 12 kg, 12 - 14 kg et 18 - 22 kg**. Ces enfants recevront un nombre différent de comprimés au cours de chaque repas. Le tableau présente également le nombre total de comprimés de Viracept recommandés que les enfants recevront chaque jour en fonction de leur poids.

Tableau 2

| Dose à donner deux fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans qui pèsent plus de 18 kg | |
|---|---------------------|
| Poids corporel de votre enfant | Nombre de comprimés |
| 13 à 22 kg | 4 |
| Plus de 22 kg | 5 |

Tableau 3

| <u>Dose à administrer trois fois par jour aux enfants âgés de 3 à 13 ans qui pèsent plus de 7,5 kg</u> | | | | |
|---|---|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Poids corporel de votre enfant | Nombre recommandé de comprimés à chaque repas | | | Nombre total de comprimés par jour |
| | Nombre de comprimés au petit - déjeuner | Nombre de comprimés au déjeuner | Nombre de comprimés au dîner | |
| 7,5 à 8,5 kg | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 8,5 à 10,5 kg | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 10,5 à 12 kg* | 2 | 1 | 1 | 4 |
| 12 à 14 kg* | 2 | 1 | 2 | 5 |
| 14 à 16 kg | 2 | 2 | 2 | 6 |
| 16 à 18 kg | 2 | 2 | 2 | 6 |
| 18 à 22 kg* | 3 | 2 | 2 | 7 |
| > 22 kg | 3 | 3 | 3 | 9 |

* Les enfants dont le poids est compris dans cet intervalle recevront un nombre différent de comprimés à chaque prise, au cours de la journée. Votre médecin doit surveiller la charge virale et le nombre de globules blancs sanguins CD4 dans le sang de votre enfant afin de s'assurer que le médicament soit aussi efficace que possible.

Il est très important que le nombre exact de comprimés soit administré à chaque prise. Vous devez surveiller votre enfant afin de s'assurer que le nombre recommandé de comprimés soit pris au cours de chacun des repas, en fonction du poids de l'enfant.

Si vous avez pris plus de Viracept que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Viracept que vous n'auriez dû, parlez-en à un médecin ou un pharmacien ou rendez vous immédiatement à l'hôpital. Prenez la boîte de médicament avec vous. Parmi d'autres effets, de très fortes doses de Viracept pourraient provoquer des troubles de votre rythme cardiaque.

Si vous oubliez de prendre Viracept

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante dès que vous vous en apercevez.

- Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne tenez pas compte de la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Viracept

Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans en avoir parlé au préalable avec votre médecin. Prenez vos doses au bon moment chaque jour. Cela contribuera à l'efficacité de votre médicament.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viracept peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- **Réactions allergiques.** Les signes peuvent inclure une gêne respiratoire, de la fièvre, des démangeaisons, un gonflement du visage et une éruption cutanée qui peut donner parfois des cloques.
- **Augmentation des saignements si vous êtes hémophile** Si vous êtes atteint d'hémophilie de type A ou B, dans de rares cas les saignements peuvent augmenter.
- **Maladie osseuse (ostéonécrose)** Les signes peuvent inclure une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour exécuter certains mouvements. Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os).
- **Infection** Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents.

Si vous remarquez un des effets indiqués ci-dessus, contactez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables possibles dont vous devez parler à votre médecin

Si vous ressentez un des effets indésirables indiqués ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, dites-le à votre médecin.

Très fréquents (chez plus d'un patient sur 10)

- Diarrhée

Fréquents (chez moins d'un patient sur 10)

- Eruption cutanée
- Flatulences
- Sensation de malaise
- Diminution d'un type particulier de globules blancs qui luttent contre les infections (neutrophiles)
- Résultats anormaux de tests sanguins mesurant l'activité du foie ou l'activité des muscles.

Peu fréquents (chez moins d'un patient sur 100)

- Malaise
- Inflammation du pancréas. Les signes incluent des douleurs sévères dans votre estomac qui se diffusent dans votre dos.
- Les associations de médicaments antirétroviraux peuvent provoquer des modifications de l'aspect physique dues à des changements de la répartition des graisses corporelles. Ces modifications peuvent inclure une fonte de la graisse des jambes, des bras et du visage, une accumulation de graisse intra-abdominale (au niveau du ventre) et dans d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et un dépôt graisseux au niveau de la nuque (bosse de bison). La cause et les effets à long terme de ces désordres ne sont pas connus à ce jour.

Rares (chez moins d'un patient sur 1000)

- Jaunissement de la peau ou des yeux. Cela pourrait être un signe de problème au foie comme une hépatite ou une jaunisse
- Une forme sévère d'éruption cutanée (érythème polymorphe)
- Gonflement de votre ventre (abdomen)
- Taux élevé de sucre dans le sang (diabète) ou aggravation d'un diabète existant

- Des cas de douleurs musculaires, de sensibilité douloureuse ou de faiblesse musculaire ont été rarement rapportés, particulièrement sous traitement antirétroviral comportant des inhibiteurs de la protéase et des analogues nucléosidiques. Ces troubles musculaires ont rarement été graves entraînant une dégénérescence des muscles (rhabdomyolyses).

Autres effets indésirables également rapportés :

- Les associations de médicaments antirétroviraux peuvent également entraîner une augmentation de l'acide lactique et du taux de sucre dans le sang, une hyperlipidémie (augmentation du taux de graisse dans le sang) et une résistance à l'insuline.
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Maladie des poumons (pneumonie)
- Des cas de diabète ou d'augmentation du taux de sucre dans le sang ont été rapportés chez des patients recevant ce traitement ou un autre inhibiteur de la protéase.

Effets indésirables chez les enfants :

Environ 400 enfants (âgés de 0 à 13 ans) ont reçu Viracept dans le cadre d'essais cliniques. Les effets indésirables observés chez les enfants ont été similaires à ceux observés chez les adultes. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez l'enfant. Les effets indésirables ont rarement entraîné une interruption du traitement par Viracept.

5. COMMENT CONSERVER VIRACEPT

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans le conditionnement primaire d'origine.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viracept :

- La substance active contenue dans Viracept est le nelfinavir. Chaque comprimé contient 250 mg de nelfinavir.
- Les autres composants sont du silicate de calcium, de la crospovidone, du stéarate de magnésium, de l'indigotine (E132), de l'hypromellose et du triacétate de glycérol.

Qu'est-ce que Viracept et contenu de l'emballage extérieur :

Viracept comprimés, pelliculés se présente en flacon plastique muni d'une fermeture de sécurité enfant. Chaque flacon contient 270 ou 300 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant :

Roche Registration Limited
 6 Falcon Way
 Shire Park
 Welwyn Garden City
 AL7 1TW
 Royaume-Uni

Fabricant :

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 374 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 458050

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.