

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIRACEPT 50 mg/g polvere orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il flacone contiene 144 g di polvere orale. Ogni grammo di polvere orale contiene nelfinavir mesilato corrispondente a 50 mg di nelfinavir.

Eccipienti:

- Contiene saccarosio palmitato: 10,0 mg per grammo di polvere orale. 10,0 mg di saccarosio palmitato, un estere, corrispondono teoricamente a massimo 5,9 mg di saccarosio quando completamente idrolizzato.
- Contiene aspartame (E951): 20,0 mg di aspartame per grammo di polvere orale.
- Contiene potassio: 50,0 mg di potassio fosfato bibasico che corrispondano a 22,5 mg di potassio per grammo di polvere orale.

Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale.

Polvere amorfa da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VIRACEPT è indicato in associazione con antiretrovirali nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore a 3 anni infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

In pazienti precedentemente trattati con inibitori della proteasi, la scelta del nelfinavir deve basarsi sulla valutazione individuale della resistenza virale e sui trattamenti precedenti.

Vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con VIRACEPT deve essere iniziata da un medico specializzato nella cura dell'infezione da HIV.

VIRACEPT è somministrato per via orale e deve essere sempre ingerito insieme al cibo (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti di età superiore a 13 anni: per gli adulti e per i ragazzi più grandi si consiglia la somministrazione di VIRACEPT 250 mg compresse (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo a VIRACEPT 250 mg compresse). La dose raccomandata di VIRACEPT 50 mg/g polvere orale è **1250 mg due volte al giorno oppure 750 mg tre volte al giorno** per pazienti incapaci di assumere le compresse. Tutti i pazienti di età superiore ai 13 anni devono prendere **o** 5 misurini da 5 grammi (blu) due volte al giorno **o** 3 misurini da 5 grammi (blu) tre volte al giorno. L'efficacia del trattamento due volte al giorno è stata confrontata con quella del trattamento tre volte al giorno principalmente in pazienti naive al trattamento con inibitori della proteasi (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti da 3 a 13 anni: per i bambini, la dose iniziale consigliata è di **50-55 mg/kg due volte al giorno** o, in caso di **somministrazione tre volte al giorno, 25-35 mg/kg di peso corporeo**. Ai bambini in grado di ingerire compresse, è possibile somministrare VIRACEPT compresse invece che la polvere orale (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo a VIRACEPT compresse).

Nella tabella seguente è riportata la dose consigliata di VIRACEPT polvere orale da somministrare **due volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni, usando una combinazione di entrambi i misurini da 1 grammo (bianco) e 5 grammi (blu)**. Il medico deve consigliare il paziente di usare l'impugnatura del secondo misurino per togliere la polvere in eccesso e ottenere la giusta quantità.

Dose da somministrare due volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni				
<u>Peso corporeo del paziente in kg</u>	<u>Misurini blu</u> 5 grammi	<u>Misurini bianchi</u> 1 grammo	<u>Grammi totali di Polvere per dose</u>	
da 7,5 a 8,5 kg	1	più	3	8 g
da 8,5 a 10,5 kg	2		-	10 g
da 10,5 a 12 kg	2	più	2	12 g
da 12 a 14 kg	2	più	4	14 g
da 14 a 16 kg	3	più	1	16 g
da 16 a 18 kg	3	più	3	18 g
da 18 a 22 kg	4	più	1	21 g
oltre 22 kg	5		-	25 g

Nella tabella seguente è riportata la dose consigliata di VIRACEPT polvere orale da somministrare **tre volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni, usando una combinazione di entrambi i misurini da 1 grammo (bianco) e 5 grammi (blu)**. Il medico deve consigliare il paziente di usare l'impugnatura del secondo misurino per togliere la polvere in eccesso e ottenere la giusta quantità.

Dose da somministrare tre volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni				
<u>Peso corporeo del paziente in kg</u>	<u>Misurini blu</u> 5 grammi	<u>Misurini bianchi</u> 1 grammo	<u>Grammi totali di Polvere per dose</u>	
da 7,5 a 8,5 kg	1			5 g
da 8,5 a 10,5 kg	1	più	1	6 g
da 10,5 a 12 kg	1	più	2	7 g
da 12 a 14 kg	1	più	3	8 g
da 14 a 16 kg	2			10 g
da 16 a 18 kg	2	più	1	11g
da 18 a 22 kg	2	più	3	13 g
oltre 22 kg	3			15 g

La polvere orale può essere sciolta in una piccola quantità di acqua, latte, latte artificiale, latte artificiale di soia, latte di soia, supplementi dietetici o budini. Una volta miscelato, l'intero contenuto deve essere consumato in modo da assumere la dose completa. Se la miscela non viene consumata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero, ma non più di 6 ore. Si raccomanda di non associare VIRACEPT a cibi o succhi acidi (ad esempio succo d'arancia, succo di mela o mela).

grattugiata), perché l'associazione può generare un gusto amaro. VIRACEPT polvere orale non deve essere ricostituito con acqua nel suo contenitore originale.

Ridotta funzionalità renale ed epatica: non vi sono dati specifici relativi a pazienti HIV-sieropositivi con alterazione della funzionalità renale; non è quindi possibile fornire indicazioni specifiche per quanto riguarda le dosi consigliate (vedere paragrafo 4.4). Il nelfinavir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. Non vi sono dati sufficienti relativi a pazienti con alterata funzionalità epatica e non è quindi possibile fornire indicazioni specifiche per quanto riguarda le dosi consigliate (vedere paragrafo 5.2). È necessaria cautela nel somministrare VIRACEPT a pazienti con funzionalità renale o epatica compromesse.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Co-somministrazione con medicinali con ridotta finestra terapeutica e che siano substrati del CYP3A4 [ad esempio terfenadina, astemizolo, cisapride, amiodarone, chinidina, pimozide, triazolam, midazolam somministrato per via orale (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5), derivati dell'ergotina, lovastatina e simvastatina, alfuzosina, e sildenafil quando utilizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (per l'impiego di sildenafil e altri inibitori del PDE-5 nei pazienti con disfunzione erettile; vedere paragrafo 4.5)].

Potenti induttori di CYP3A (ad esempio rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) riducono le concentrazioni plasmatiche di nelfinavir.

La somministrazione contemporanea di rifampicina è controindicata a causa di una diminuzione nell'esposizione a nelfinavir. Il medico non deve utilizzare potenti induttori di CYP3A4 in associazione con Viracept e deve prendere in considerazione farmaci alternativi quando un paziente è in terapia con VIRACEPT (vedere paragrafo 4.5).

Preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate contemporaneamente a nelfinavir a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e riduzione dell'efficacia clinica di nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

VIRACEPT non deve essere somministrato contemporaneamente ad omeprazolo a causa di una diminuzione nell'esposizione a nelfinavir e al suo metabolita attivo M8 (*tert-butil idrossi nelfinavir*). Questo può portare a una perdita della risposta virologica e a una possibile insorgenza di resistenza a VIRACEPT (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati che VIRACEPT non cura l'infezione da HIV, che essi possono continuare a sviluppare infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV, e che VIRACEPT non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione della malattia da HIV tramite rapporti sessuali o contaminazioni ematiche.

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Malattie del fegato: La sicurezza e l'efficacia di nelfinavir nei pazienti con significative patologie epatiche di base non sono state dimostrate. Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale

di associazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare riferimento anche alle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e tali pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di segni di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento. L'uso di nelfinavir in pazienti con moderata insufficienza epatica non è stato studiato. In assenza di tali studi, deve essere usata cautela in quanto potrebbero verificarsi aumenti dei livelli di nelfinavir e/o aumenti degli enzimi epatici.

I pazienti con insufficienza epatica non devono ricevere trattamento con colchicina in concomitanza a VIRACEPT.

Osteonecrosi: Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Insufficienza renale: Dal momento che nelfinavir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere rimosso in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Quindi, nessuna precauzione particolare o aggiustamento del dosaggio è richiesto in questi pazienti. I pazienti con insufficienza renale non devono ricevere trattamento con colchicina in concomitanza a VIRACEPT.

Diabete mellito e iperglicemia: Pazienti che assumevano inibitori della proteasi hanno riportato la comparsa di diabete mellito, iperglicemia o aggravamento del diabete mellito esistente. In alcuni di questi pazienti l'iperglicemia era grave e, talora, associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni mediche complicate che, in alcuni casi, necessitavano di terapia con farmaci che sono stati associati allo sviluppo di diabete o iperglicemia.

Pazienti con emofilia: È stato riportato un incremento di episodi emorragici, inclusi ematomi cutanei e ematomi spontanei, nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una quota ulteriore di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con inibitori della proteasi non è stato sospeso o è stato ripreso se interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo di azione non sia stato chiarito. È quindi necessario rendere i pazienti emofilici consapevoli del possibile incremento di episodi emorragici.

Lipodistrofia: La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia acquisita) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. È stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PI) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggiore durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di ridistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi serici e della glicemia a digiuno. I disordini del metabolismo lipidico devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere paragrafo 4.8).

Inibitori della PDE5: deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrivono sildenafil, tadalafil o vardenafil per il trattamento della disfunzione erettile, in pazienti che assumono VIRACEPT. Ci si attende che la co-somministrazione di VIRACEPT con questi prodotti medicinali aumenti le loro concentrazioni e possa portare ad eventi avversi associati, quali ipotensione, sincope, alterazioni visive ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.5) L'impiego concomitante di sildenafil prescritto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con VIRACEPT è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi (statine): gli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi possono interagire con gli inibitori delle proteasi e aumentare il rischio di miopia, inclusa la rabdomiolisi. L'uso concomitante di inibitori delle proteasi con lovastatina e simvastatina è controindicato. Anche altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi potrebbero interagire con gli inibitori delle proteasi e dovrebbero essere usati con cautela.

Eccipienti: VIRACEPT polvere orale contiene aspartame (E951) come agente dolcificante. L'aspartame è una fonte di fenilalanina quindi potrebbe non essere adatto a persone con fenilchetonuria.

VIRACEPT polvere orale contiene potassio.

VIRACEPT polvere orale contiene anche saccarosio. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucraldisomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Vedere paragrafo 2 e 6.1 per ulteriori informazioni sugli eccipienti.

La somministrazione concomitante di salmeterolo e VIRACEPT non è raccomandata. La combinazione può determinare un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, compresi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nelfinavir è principalmente metabolizzato attraverso gli isoenzimi CYP3A4 e CYP2C19 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Nelfinavir è anche un inibitore di CYP3A4. Sulla base di dati ottenuti *in vitro*, è improbabile che nelfinavir inibisca altre isoforme di citocromo P450 alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico.

Associazione con altri medicinali: è necessaria cautela quando VIRACEPT viene somministrato contemporaneamente a farmaci che sono induttori o inibitori e/o substrati di CYP3A4; tali associazioni possono richiedere modifiche del dosaggio (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

Substrati per CYP3A4: è controindicata la co-somministrazione con i seguenti farmaci che sono substrati per CYP3A4 e che hanno ridotte finestre terapeutiche: terfenadina, astemizolo, cisapride, amiodarone, chinidina, derivati dell'erlotinina, pimozide, midazolam orale, triazolam, alfuzosina, e sildenafil utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).

Si prevede che la co-somministrazione di un inibitore della proteasi e di sildenafil porti ad un incremento significativo della concentrazione di sildenafil e possa dar luogo ad un aumento degli eventi avversi associati a sildenafil, tra cui ipotensione, alterazioni del visus e priapismo.

Per altri substrati di CYP3A4 può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose o un farmaco alternativo (Tabella 1).

La co-somministrazione di nelfinavir e fluticasone propionato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato. Prendere in considerazione farmaci alternativi che non siano metabolizzati da CYP3A4, ad esempio beclometasone.

La co-somministrazione di trazodone e nelfinavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di trazodone e deve essere presa in considerazione una dose più bassa di trazodone.

La co-somministrazione di nelfinavir e simvastatina o lovastatina può determinare aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e lovastatina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Prendere in considerazione farmaci alternativi che non siano substrati di CYP3A4, ad esempio pravastatina o fluvastatina. Anche altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi potrebbero interagire con gli inibitori delle proteasi e dovrebbero essere usati con cautela.

La somministrazione concomitante di salmeterolo e VIRACEPT non è raccomandata. La combinazione può determinare un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, compresi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

La co-somministrazione di warfarin e VIRACEPT può avere effetti sulle concentrazioni di warfarin. Si raccomanda di controllare attentamente l'international normalized ratio (INR) durante tutto il trattamento con VIRACEPT, ed in particolare all'inizio della terapia.

Induttori degli enzimi metabolici: potenti induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di nelfinavir e la loro co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si deve usare cautela durante la co-somministrazione di altri farmaci che inducono CYP3A4. Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate quando midazolam viene somministrato per via orale, pertanto non deve essere somministrato in concomitanza a nelfinavir. Midazolam per via parenterale deve essere somministrato contemporaneamente a nelfinavir in un'unità di terapia intensiva per garantire un attento monitoraggio clinico. Se si somministra più di una dose singola, si deve prendere in considerazione l'aggiustamento della dose di midazolam (Tabella 1).

Inibitori degli enzimi metabolici: la co-somministrazione di nelfinavir con inibitori di CYP2C9 (ad esempio fluconazolo, fluoxetina, paroxetina, lansoprazolo, imipramina, amitriptilina e diazepam) può portare alla riduzione del processo di conversione di nelfinavir nel suo principale metabolita attivo M8 (*tert-butyl* idrossi nelfinavir) con un aumento concomitante dei livelli plasmatici di nelfinavir (vedere paragrafo 5.2). Limitati dati clinici ricavati da pazienti che assumevano uno o più di questi prodotti medicinali insieme a nelfinavir indicano che non ci si attende un effetto clinicamente significativo su sicurezza ed efficacia. In ogni caso, tale effetto non può essere escluso.

Nella Tabella 1 sono riportate le interazioni tra nelfinavir e alcune sostanze selezionate, che descrivono l'impatto di nelfinavir sulla farmacocinetica delle sostanze co-somministrate e l'impatto degli altri farmaci sulla farmacocinetica di nelfinavir.

Tabella 1: Interazioni e raccomandazioni posologiche in caso di somministrazione con altri medicinali

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
		<u>Non</u> sono state osservate interazioni clinicamente significative tra nelfinavir e gli analoghi nucleosidici. Al momento non vi è evidenza di inadeguata efficacia della zidovudina sul SNC che possa essere associata alla modesta riduzione dei livelli plasmatici della zidovudina, se somministrata contemporaneamente a nelfinavir. Poiché si consiglia di assumere la didanosina a stomaco vuoto, VIRACEPT deve essere somministrato (a stomaco pieno) un'ora dopo o più di 2 ore prima della didanosina.
<i>Inibitori della proteasi (IP)</i>		
Ritonavir 500 mg dose singola (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno per 6 giorni)	AUC di ritonavir ↔ Cmax di ritonavir ↔ Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali
Ritonavir 500 mg due volte al giorno per 3 dosi (nelfinavir 750 mg dose singola)	Concentrazioni di ritonavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 152 %	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Ritonavir 100 mg o 200 mg due volte al giorno (nelfinavir 1250 mg due volte al giorno da somministrare al mattino) Ritonavir 100 mg o 200 mg due volte al giorno (nelfinavir 1250 mg due volte al giorno da somministrarsi alla sera)	Concentrazioni di ritonavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 20 % AUC del metabolita M8 ↑ 74 % Concentrazioni di ritonavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 39 % AUC del metabolita M8 ↑ 86 %	Non vi sono state differenze significative tra le basse dosi di ritonavir (100 o 200 mg due volte al giorno) in termini di effetti sulle AUC di nelfinavir e di M8. La rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita.
Indinavir 800 mg dose singola (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno per 7 giorni)	AUC di indinavir ↑ 51 % Cmax di Indinavir ↔ Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	La sicurezza dell'associazione indinavir + nelfinavir non è stata stabilita
Indinavir 800 mg ogni 8 ore per 7 giorni (nelfinavir 750 mg dose singola)	Concentrazioni di indinavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 83 %	
Saquinavir 1200 mg dose singola (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno per 4 giorni) Saquinavir 1200 mg tre volte al giorno (nelfinavir 750 mg dose singola)	AUC di saquinavir ↑ 392 % Concentrazioni di nelfinavir non rilevate Concentrazioni di saquinavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg tre volte al giorno (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di amprenavir ↔ Cmin di amprenavir ↑ 188 % AUC di nelfinavir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali
Analoghi non nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di efavirenz ↔ AUC di nelfinavir ↓ 20 %	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali
Delavirdina 400 mg tre volte al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di delavirdina ↓ 31 % AUC di nelfinavir ↑ 107 %	La sicurezza dell'associazione non è stata stabilita; l'associazione non è raccomandata
Nevirapina		Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando nevirapina è somministrata contemporaneamente a nelfinavir
Agenti anti-TNF-α		
Rifabutina 600 mg una volta al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di rifabutina ↑ 207 % AUC di nelfinavir ↓ 32 %	Quando nelfinavir 750 mg tre volte al giorno o 1250 mg due volte al giorno e rifabutina vengono somministrati contemporaneamente, è necessario ridurre la dose di rifabutina a 150 mg una volta al giorno.
Rifabutina 150 mg una volta al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di rifabutina ↑ 83 % AUC di nelfinavir ↓ 23 %	
Rifampicina 600 mg una volta al giorno per 7 giorni (Nelfinavir 750 mg ogni 8 ore per 5-6 giorni)	Concentrazioni di rifampicina non rilevate AUC di nelfinavir ↓ 82 %	La somministrazione concomitante di rifampicina e di nelfinavir è controindicata.

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Ketoconazolo	Concentrazioni di ketoconazolo non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 35 %	La somministrazione concomitante di nelfinavir e di un forte inibitore di CYP3A, il ketoconazolo, ha dato luogo a un aumento del 35 % dell'AUC plasmatica di nelfinavir. Questi cambi nelle concentrazioni di nelfinavir non sono considerati clinicamente rilevanti, pertanto non è necessario modificare il dosaggio quando ketoconazolo viene somministrato contemporaneamente a nelfinavir.
Contraccettivi orali		
17 α -etinilestradiolo 35 μ g una volta al giorno per 15 giorni (Nelfinavir 750 mg ogni 8 ore per 7 giorni)	AUC di etinilestradiolo ↓ 47 % Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	I contraccettivi a base di etinilestradiolo non devono essere utilizzati contemporaneamente a nelfinavir. È necessario prendere in considerazione l'impiego di metodi contraccettivi alternativi.
Noretindrone 0,4 mg una volta al giorno per 15 giorni (Nelfinavir 750 mg ogni 8 ore per 7 giorni)	AUC di noretindrone ↓ 18 % Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	I contraccettivi a base di noretindrone non devono essere utilizzati contemporaneamente a nelfinavir. È necessario prendere in considerazione l'impiego di metodi contraccettivi alternativi.
Inibitori della HMG-CoA reduttasi (Statine)		
		Dal momento che l'aumento delle concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopatia, inclusa la rabdomiolisi, non è raccomandata la contemporanea somministrazione di questi medicinali con nelfinavir.
Simvastatina o lovastatina (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno)	AUC di simvastatina ↑ 505 % AUC di nelfinavir ↔ Concentrazioni non rilevate	L'associazione di simvastatina o lovastatina e nelfinavir è controindicata. (vedere controindicazioni).
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno)	AUC di atorvastatina ↑ 74 % AUC di nelfinavir Concentrazioni non rilevate	Il metabolismo di atorvastatina è dipendente in misura minore dal CYP3A4. Quando usata in associazione con nelfinavir, si deve somministrare la dose minore possibile di atorvastatina.
Pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina		Il metabolismo di pravastatina e di fluvastatina non dipende dal CYP3A4, pertanto non sono previste interazioni con nelfinavir. Se fosse necessario un trattamento con inibitori della HMG-CoA reduttasi in combinazione a nelfinavir, è raccomandato l'uso di pravastatina o fluvastatina. La rosuvastatina può anche essere somministrata con nelfinavir, ma i pazienti devono essere monitorati

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Fenitoina 300 mg una volta al giorno per 7 giorni (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno per 14 giorni)	AUC della fenitoina ↓ 29 % AUC della fenitoina libera ↓ 28 %	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di nelfinavir. Nelfinavir può portare a una riduzione dei valori dell'AUC della fenitoina; pertanto le concentrazioni di fenitoina devono essere monitorate durante la co-somministrazione con nelfinavir.
<i>Inibitori di pompa protonica</i>		
Omeprazolo 20 mg due volte al giorno per 4 giorni da somministrarsi 30 minuti prima di nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno per 4 giorni)	Concentrazioni di omeprazolo non rilevate AUC di nelfinavir ↓ 36 % Cmax di nelfinavir ↓ 37 % Cmin di nelfinavir ↓ 39 % AUC del metabolita M8 ↓ 92 % Cmax del metabolita M8 ↓ 89 % Cmin del metabolita M8 ↓ 75 %	Omeprazolo non deve essere somministrato contemporaneamente a nelfinavir. L'assorbimento di nelfinavir può essere ridotto in situazioni dove il pH gastrico è aumentato indipendentemente dalla causa. La co-somministrazione di nelfinavir e di omeprazolo può portare a una perdita della risposta virologica e pertanto l'uso concomitante è controindicato. Si raccomanda cautela nel somministrare nelfinavir con altri inibitori di pompa protonica.
<i>Sedativi/Ansiolitici</i>		
Midazolam	Non è stato effettuato alcuno studio di interazione farmacologica per la somministrazione contemporanea di nelfinavir e benzodiazepine.	Midazolam è estensivamente metabolizzato dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di midazolam e nelfinavir può causare un notevole incremento della concentrazione di questa benzodiazepina. Sulla base dei dati disponibili per altri inibitori di CYP3A4, si attendono concentrazioni plasmatiche di midazolam significativamente più elevate quando midazolam è somministrato per via orale. Pertanto, nelfinavir non deve essere somministrato contemporaneamente a midazolam orale. Se nelfinavir viene utilizzato contemporaneamente a midazolam somministrato per via parenterale, ciò deve essere fatto in una unità di terapia intensiva (UTI) o in un ambiente simile che assicuri un attento monitoraggio clinico e una gestione medica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Occorre considerare una modifica del dosaggio di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.
<i>Antagonisti del recettore H1, agonisti 5-HT</i>		
Terfenadina, astemizolo, cisapride	Nelfinavir aumenta le concentrazioni plasmatiche di terfenadina. È probabile che interazioni simili si verifichino con astemizolo e cisapride.	Nelfinavir non deve essere somministrato in concomitanza a terfenadina, astemizolo o cisapride a causa del rischio di aritmie cardiache gravi e/o minacciose per la vita.

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Antagonisti del recettore dell'endotelina		
Bosentan	Non studiato. L'utilizzo concomitante di bosentan e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di bosentan.	Quando somministrato in concomitanza con nelfinavir, deve essere monitorata la tollerabilità del paziente a bosentan.
Analgesici		
Metadone 80 mg + 21 mg una volta al giorno per un periodo > 1 mese (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno per 8 giorni)	AUC di metadone ↓ 47 %	Nessun dei soggetti in studio ha manifestato sintomi di astinenza; tuttavia, a causa di modificazioni farmacocinetiche, è possibile che alcuni pazienti trattati con questa associazione sviluppino sintomi di astinenza e richiedano un aggiustamento della dose di metadone verso l'alto. La contemporanea somministrazione di nelfinavir e metadone può portare a una riduzione dell'AUC di metadone; pertanto, durante l'uso concomitante con nelfinavir può essere necessario un aggiustamento della dose di metadone verso l'alto.
Steroidi per inalazione/via nasale		
Fluticasone	Fluticasone ↑	L'uso concomitante di fluticasone propionato e VIRACEPT può aumentare le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato. Usare con cautela. Prendere in considerazione farmaci alternativi al fluticasone propionato, che non siano metabolizzati da CYP3A4, ad esempio beclometasone, in particolare per l'uso a lungo termine.
Antidepressivi		
Trazodone	Trazodone ↑	L'uso concomitante di trazodone e VIRACEPT può aumentare le concentrazioni plasmatiche di trazodone. L'associazione deve essere usata con cautela e si deve prendere in considerazione una dose inferiore di trazodone.
Inibitori di PDE-5 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)		
Tadalafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di tadalafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di tadalafil.	La cosomministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare con VIRACEPT non è raccomandata.
Sildenafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di sildenafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di sildenafil.	Sildenafil è controindicato in cosomministrazione con VIRACEPT (vedere controindicazioni).
Inibitori di PDE-5 per il trattamento della disfunzione erettile		
Tadalafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di tadalafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di tadalafil.	Utilizzare con un aumentato monitoraggio degli eventi avversi associati all'aumentata esposizione al tadalafil.

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Sildenafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di sildenafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di sildenafil.	Si raccomanda l'utilizzo di sildenafil in dose singola non superiore a 25 mg in 48 ore. In caso di impiego aumentare il controllo di eventuali eventi avversi associati all'aumentata esposizione a sildenafil.
Vardenafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di vardenafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di vardenafil.	Utilizzare con un aumentato monitoraggio degli eventi avversi associati all'aumentata esposizione al vardenafil.
Preparazioni anti-gotta		
Colchicina	Non studiato. L'utilizzo concomitante di colchicina e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di colchicina.	Si raccomanda una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento con colchicina in pazienti con funzionalità renale o epatica normale, qualora si rendesse necessario il trattamento con nelfinavir. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica, la colchicina non deve essere somministrata in associazione con nelfinavir (vedere paragrafo 4.4)
Preparazioni a base di erbe		
<i>Erba di S. Giovanni</i>	I livelli plasmatici di nelfinavir possono essere ridotti per l'uso concomitante di preparazioni a base di erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>). Questo è dovuto all'induzione da parte dell'erba di S. Giovanni degli enzimi che metabolizzano i farmaci e/o delle proteine di trasporto.	Le preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere utilizzate contemporaneamente a nelfinavir. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni deve interromperne l'assunzione, controllare la viremia e possibilmente i livelli plasmatici di nelfinavir. I livelli di nelfinavir possono aumentare per la cessata assunzione dell'erba di S. Giovanni e possono rendersi necessari aggiustamenti della dose di nelfinavir. L'effetto di induzione dell'erba di S. Giovanni può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

↑ Indica incremento, ↓ indica decremento, ↔ indica minimo cambiamento (< 10 %)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi sulla tossicità a livello della riproduzione condotti su ratti a dosi in grado di fornire esposizione sistemica paragonabile a quella osservata con la dose clinica non hanno dimostrato alcuna reazione avversa correlata al trattamento. Si ha limitata esperienza clinica su donne in gravidanza. VIRACEPT va somministrato in gravidanza soltanto se il beneficio atteso giustifica il possibile rischio per il feto.

Le donne affette da HIV non devono assolutamente allattare per evitare la trasmissione dell'HIV. Studi condotti su ratti in allattamento hanno mostrato che il nelfinavir viene escreto nel latte. Non si hanno dati sull'escrezione del nelfinavir nel latte materno umano. Le madri devono interrompere l'allattamento durante la terapia con VIRACEPT.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VIRACEPT non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza della compressa di VIRACEPT da 250 mg è stata studiata in studi clinici controllati con più di 1300 pazienti. La maggior parte dei pazienti in questi studi ha ricevuto sia la dose da 750 mg tre volte al giorno, da sola o in associazione con analoghi nucleosidici, che la dose da 1250 mg due volte al giorno in associazione con analoghi nucleosidici. I seguenti eventi avversi con almeno una probabile correlazione con nelfinavir (ad esempio reazioni avverse) segnalate più frequentemente sono state: diarrea, nausea e rash cutaneo. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono stati riportati in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse da studi clinici con nelfinavir

Le reazioni avverse emerse negli studi clinici sono riassunte nella Tabella 2. L'elenco include anche le anomalie di laboratorio segnalate che sono state osservate con nelfinavir (a 48 settimane).

Tabella 2: Incidenza delle reazioni avverse e anomalie di laboratorio segnalate dagli studi di fase II e di fase III (molto comune ($\geq 10\%$); comune ($\geq 1\%$ and $\leq 10\%$))

Sistema corporeo Frequenza di reazione	Reazioni avverse	
	Grado 3 e 4	Tutti i gradi
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune		Diarrea
Comune		Nausea/Flatulenza
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Comune		Rash
<i>Esami diagnostici</i>		
Comune		Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), neutropenia, aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi, diminuzione della conta dei neutrofili

Bambini e neonati:

Un totale di circa 400 pazienti ha ricevuto nelfinavir negli studi clinici pediatrici (Studi 524, 556, PACTG 377/725 e PENTA-7) fino a 96 settimane. Il profilo delle reazioni avverse osservato negli studi clinici pediatrici è risultato sovrapponibile a quello degli adulti. La diarrea è stata l'evento avverso più comunemente riportato nei bambini. La neutropenia/leucopenia è stata l'anomalia di laboratorio più frequentemente segnalata. Nel corso di questi studi clinici, meno del 13 % dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Esperienza post-marketing con nelfinavir:

Reazioni avverse gravi e non gravi a seguito di segnalazioni spontanee post-marketing (laddove nelfinavir è stato assunto come unico inibitore della proteasi o in associazione con un'altra terapia antiretrovirale) non precedentemente menzionate nel paragrafo 4.8, per le quali una relazione causale con nelfinavir non può essere esclusa, sono riassunte di seguito. Dal momento che questi dati provengono da un sistema di segnalazioni spontanee, la frequenza delle reazioni avverse non può essere confermata.

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reazioni di ipersensibilità come broncospasmo, piressia, prurito, edema facciale e rash maculopapulare o dermatite bollosa.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comune - raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): la terapia antiretrovirale di associazione è stata associata a ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia acquisita) nei pazienti con HIV, che include la perdita

di grasso sottocutaneo facciale e periferico, l'aumento del grasso intra-addominale e viscerale, ipertrofia mammaria ed accumulo di grasso dorso cervicale (gobba del bufalo da lipoipertrofia).
Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nuova comparsa di diabete mellito o esacerbazione di diabete mellito preesistente.

Patologie gastrointestinali:

Non comune ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vomito, pancreatite/aumento delle amilasi sieriche.

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensione addominale.

Patologie epatobiliari:

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): epatite, aumento degli enzimi epatici e ittero quando nelfinavir è usato in associazione con altri farmaci antiretrovirali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumentati livelli ematici di creatinfosfochinasi, mialgia, miosite e rabdomiolisi sono stati segnalati con inibitori della proteasi, soprattutto quando usati in associazione con analoghi nucleosidici.

Patologie vascolari:

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumento dei sanguinamenti spontanei nei pazienti con emofilia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto raro ($\leq 0,01\%$), *incluso casi isolati*: eritema multiforme.

Popolazione pediatrica:

Reazioni avverse aggiuntive sono state riportate nell'esperienza post-marketing e sono elencate di seguito. Poiché questi dati provengono dal sistema di segnalazione spontanea, non è nota la frequenza delle reazioni avverse: ipertrigliceridemia, anemia, acidosi lattica e polmonite.

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio generalmente noti, avanzata patologia HIV o con lunga esposizione alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali segnalazioni non è nota (vedere paragrafo 4.4).

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata ad anomalie metaboliche come aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue, insulino-resistenza, iperglicemia ed iperlattacidemia. La frequenza di tali segnalazioni non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con infezione da HIV con grave immuno-deficienza, al momento di iniziare la terapia antiretrovirale di associazione (CART), possono manifestarsi o una reazione infiammatoria asintomatica o patologie opportunistiche residue. La frequenza di tali segnalazioni non è nota (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza nell'uomo relativa al sovradosaggio acuto con VIRACEPT è limitata. Non vi è un antidoto specifico per il sovradosaggio con nelfinavir. Se necessario, l'eliminazione del nelfinavir non assorbito va effettuata inducendo il vomito o mediante lavanda gastrica. La somministrazione di carbone attivo può anch'essa essere usata per aiutare l'eliminazione del nelfinavir non assorbito. Poiché il nelfinavir è altamente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi contribuisca in maniera significativa ad eliminarlo dal circolo ematico.

Dosi eccessive di nelfinavir potrebbero teoricamente essere associate ad un prolungamento dell'intervallo Q-T come rilevato da un esame elettrocardiografico (vedere anche paragrafo 5.3). Si raccomanda il monitoraggio dei pazienti trattati con dosi eccessive di farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirale ad azione diretta, codice ATC: J05A E04.

Meccanismo d'azione: la proteasi dell'HIV è un enzima necessario per la segmentazione proteolitica dei precursori poliproteici virali nelle singole proteine trovate nell'HIV infettivo. La segmentazione di queste poliproteine virali è essenziale per la maturazione del virus infettivo. Il nelfinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi dell'HIV e impedisce la segmentazione delle poliproteine generando particelle virali non mature e non infettive.

Attività antivirale in vitro: l'attività antivirale *in vitro* del nelfinavir è stata dimostrata sia nelle infezioni da HIV acute che croniche in linee cellulari linfoblastoidi, linfociti del sangue periferico e monociti/macrofagi. Il nelfinavir è risultato attivo contro una vasta gamma di ceppi di laboratorio e di isolati clinici di HIV-1 e contro il ceppo ROD di HIV-2. La CE₉₅ (concentrazione efficace al 95 %) di nelfinavir oscillava da 7 a 111 nM (con una media di 58 nM). Il nelfinavir ha mostrato un effetto additivo all'attività sinergica contro l'HIV in associazione con gli inibitori della transcriptasi inversa zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) e stavudina (d4T) senza un aumento della citotossicità.

Resistenza: l'escape virale da nelfinavir può verificarsi attraverso mutazioni nella proteasi virale alle posizioni aminoacidiche 30, 88 e 90.

In vitro: isolati di HIV con una sensibilità ridotta al nelfinavir sono stati selezionati *in vitro*. Isolati di HIV provenienti da pazienti selezionati trattati con nelfinavir da solo o in associazione con inibitori della transcriptasi inversa sono stati valutati in termini di cambiamenti fenotipici (n=19) e genotipici (n=195, di cui 157 valutabili) durante studi clinici per un periodo da 2 a 82 settimane. In più del 10 % dei pazienti con isolati virali valutabili sono state trovate una o più mutazioni nella proteasi virale alle posizioni aminoacidiche 30, 35, 36, 46, 71, 77 e 88. Dei 19 pazienti per i quali erano state effettuate le analisi fenotipiche e genotipiche su isolati clinici, 9 pazienti mostravano una ridotta sensibilità (da 5 a 93 volte) al nelfinavir *in vitro*. Gli isolati provenienti da tutti i 9 pazienti possedevano una o più mutazioni nel gene per la proteasi virale. Il sito di mutazione più frequente sembrava essere la posizione aminoacidica 30.

Resistenza crociata in vitro: isolati di HIV provenienti da 5 pazienti in terapia con nelfinavir hanno manifestato una riduzione di sensibilità al nelfinavir *in vitro* da 5 a 93 volte, quando messi in confronto con isolati presi al basale, ma non hanno mostrato una riduzione di sensibilità a indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir *in vitro*. Al contrario, dopo terapia con ritonavir, 6 su 7 isolati clinici con ridotta sensibilità al ritonavir (da 8 a 113 volte) *in vitro* rispetto al basale hanno mostrato anche una ridotta sensibilità al nelfinavir *in vitro* (da 5 a 40 volte). Un isolato di HIV ottenuto da un paziente in terapia con saquinavir ha mostrato una ridotta sensibilità al saquinavir (7 volte) ma non ha esibito una concomitante riduzione di sensibilità al nelfinavir. La resistenza crociata tra nelfinavir e gli inibitori della transcriptasi inversa è poco probabile a causa dei diversi bersagli enzimatici coinvolti. Gli isolati clinici (n=7) con ridotta sensibilità a zidovudina, lamivudina o nevirapina rimangono completamente sensibili al nelfinavir *in vitro*.

In vivo: l'incidenza complessiva della mutazione D30N nella proteasi virale degli isolati valutabili (n=157) provenienti da pazienti in terapia con nelfinavir da solo o con nelfinavir in associazione con zidovudina e lamivudina o stavudina è stata del 54,8 %. L'incidenza complessiva delle altre mutazioni associate con resistenze primarie all'inibitore della proteasi è stata del 9,6 % per la sostituzione L90M, mentre non sono state osservate sostituzioni in posizione 48, 82 e 84.

Dati di farmacodinamica clinica: è stato provato che il trattamento con nelfinavir da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali riduce il carico virale ed aumenta la conta dei linfociti CD4 nei pazienti sieropositivi HIV-1. La riduzione dell'HIV-RNA osservata con nelfinavir in monoterapia è stata meno marcata e di una durata inferiore. Gli effetti del nelfinavir (da solo o combinato con altri

agenti antiretrovirali) sui marker biologici dell'attività della malattia, conta dei linfociti CD4 e RNA virale, sono stati valutati in parecchi studi cui hanno partecipato pazienti affetti da HIV-1.

L'efficacia del regime "due volte al giorno" rispetto al regime "tre volte al giorno" è stata valutata con le compresse di VIRACEPT 250 mg in pazienti naive agli inibitori della proteasi. Uno studio in aperto, randomizzato, ha confrontato l'efficacia nel ridurre l'HIV-RNA da parte di nelfinavir 1250 mg due volte al giorno con quella ottenuta con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno in pazienti naive al trattamento con inibitori della proteasi e trattati contemporaneamente con stavudina (30-40 mg due volte al giorno) e lamivudina (150 mg due volte al giorno).

Percentuale di pazienti con HIV-RNA inferiore al limite di determinazione (test sensibile e ultrasensibile) alla settimana 48				
Test	Analisi	Viracept due volte al giorno (%)	Viracept tre volte al giorno (%)	95 % CI
Sensibile	Dati osservati	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)
Ultrasensibile	Dati osservati	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF = Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: pazienti che non hanno completato il trattamento = fallimenti

Il trattamento due volte al giorno ha prodotto livelli massimi di concentrazione plasmatica di nelfinavir significativamente più elevati, da un punto di vista statistico, rispetto al trattamento tre volte al giorno. Sono state osservate differenze minime, statisticamente non significative, in altri parametri farmacocinetici, ma nessuna favorisce un trattamento rispetto all'altro. Sebbene lo studio 542 non abbia mostrato differenze statisticamente significative tra i due trattamenti per quanto riguarda l'efficacia in una popolazione di pazienti principalmente naive al trattamento con antiretrovirali, la valenza di questi risultati in pazienti precedentemente trattati con antiretrovirali non è nota.

In uno studio di 297 pazienti sieropositivi HIV-1 ai quali sono stati somministrati zidovudina e lamivudina più nelfinavir (2 dosaggi differenti) o zidovudina e lamivudina da sole, la conta media delle cellule CD4 al basale è stata di 288 cellule/mm³ e l'HIV-RNA plasmatico medio al basale è stato di 5,21 log¹⁰ copie/ml (160.394 copie/ml). La riduzione media dell'HIV-RNA plasmatico usando un test PCR (< 400 copie/ml) a 24 settimane è stata di 2,33 log¹⁰ nei pazienti che hanno assunto la terapia di associazione con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno, in confronto a 1,34 log¹⁰ nei pazienti che hanno assunto zidovudina e lamivudina da sole. A 24 settimane, la percentuale dei pazienti i cui livelli plasmatici di HIV-RNA erano diminuiti al di sotto del limite di sensibilità del test (< 400 copie/ml) era 81 % per il gruppo trattato con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno più zidovudina e lamivudina e 8 % per il gruppo trattato con zidovudina e lamivudina. La conta media delle cellule CD4 a 24 settimane era aumentata di 150 cellule/mm³ per il gruppo trattato con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno più zidovudina e lamivudina e 95 cellule/mm³ per il gruppo trattato con zidovudina e lamivudina. A 48 settimane circa il 75 % dei pazienti trattati con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno più zidovudina e lamivudina si è mantenuto sotto il livello di sensibilità del test (< 400 copie/ml); l'aumento medio della conta delle cellule CD4 è stato di 198 cellule/mm³ a 48 settimane in questo gruppo.

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità, non sono state osservate sostanziali differenze tra il gruppo trattato due volte al giorno e quello trattato tre volte al giorno: in ciascun braccio gli eventi avversi sono insorti nella stessa percentuale di pazienti, indipendentemente dalla loro intensità o dalla loro correlazione al farmaco in fase di studio.

I livelli plasmatici di alcuni inibitori della proteasi dell'HIV-1, metabolizzati prevalentemente ad opera del CYP3A4, possono essere incrementati dalla co-somministrazione di piccole dosi di ritonavir, che agisce inibendo questo processo metabolico. I criteri di trattamento con diversi inibitori della proteasi, che presentano questo tipo di interazione, prevedono la co-somministrazione di piccole dosi di

ritonavir (“potenziamento”) allo scopo di innalzare i livelli plasmatici e ottimizzare l’efficacia dell’azione antivirale. I livelli plasmatici di nelfinavir, metabolizzato prevalentemente dal CYP2C19 e solo in parte dal CYP3A4, non sono incrementati in maniera significativa dalla co-somministrazione di ritonavir e quindi nelfinavir non richiede una co-somministrazione a piccole dosi di ritonavir. Due studi hanno paragonato la sicurezza e l’efficacia del nelfinavir (non potenziato) con inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir, ciascuno in associazione con altri agenti antiretrovirali.

M98-863 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto in 653 pazienti naive agli antiretrovirali con lo scopo di confrontare lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno n=326) con nelfinavir (750 mg tre volte al giorno n=327), ciascuno in associazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) e stavudina (40 mg due volte al giorno). I livelli basali mediani dell’HIV-1 RNA erano $4,98 \log^{10}$ copie/ml e $5,01 \log^{10}$ copie/ml nei gruppi nelfinavir e lopinavir/ritonavir rispettivamente. La conta basale mediana dei linfociti CD4+ era 232 cellule/mm³ in entrambi i gruppi. Alla settimana 48, il 63 % dei pazienti del gruppo nelfinavir e il 75 % di quelli del gruppo lopinavir/ritonavir avevano valori di HIV-1 RNA inferiori a 400 copie/ml, mentre il 52 % dei pazienti del gruppo nelfinavir e il 67 % di quelli del gruppo lopinavir/ritonavir presentavano valori di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/ml (intent-to-treat, dato mancante = inefficacia). L’incremento medio della conta di CD4+ rispetto al valore basale alla settimana 48 era pari a 195 cellule/mm³ e 207 cellule/mm³ rispettivamente per il gruppo nelfinavir e il gruppo lopinavir/ritonavir. Nel corso di 48 settimane di terapia, da un punto di vista statistico una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel braccio lopinavir/ritonavir presentava valori di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/ml rispetto al braccio nelfinavir.

APV30002 è uno studio randomizzato, in aperto, condotto in 649 pazienti naive al trattamento con antiretrovirali e con malattia da HIV in fase avanzata, con lo scopo di confrontare fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg una volta al giorno n=322) con nelfinavir (1250 mg due volte al giorno n=327), ciascuno in associazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) e abacavir (300 mg due volte al giorno). Il livello basale mediano di HIV-1 RNA era $4,8 \log^{10}$ copie/ml in entrambi i gruppi di trattamento. La conta basale mediana dei linfociti CD4+ era 177 e 166×10^6 cellule/l rispettivamente nel gruppo nelfinavir e nel gruppo fosamprenavir/ritonavir. Alla settimana 48, la non-inferiorità è stata dimostrata con il 68 % dei pazienti del gruppo nelfinavir e il 69 % di quelli del gruppo fosamprenavir/ritonavir che presentava concentrazioni plasmatiche di HIV-1 RNA inferiori a 400 copie/ml, mentre nel 53 % dei pazienti trattati con nelfinavir e nel 55 % di quelli trattati con fosamprenavir/ritonavir tale valore era inferiore a 50 copie/ml (intent-to-treat, dato mancante = inefficacia). L’incremento mediano della conta dei CD4+ nel corso delle 48 settimane, rispetto al basale, era di 207 cellule/mm³ per il gruppo nelfinavir e 203 cellule/mm³ per quello fosamprenavir/ritonavir. Il riallineamento virologico è risultato maggiore nel gruppo nelfinavir (17 %) rispetto al gruppo fosamprenavir/ritonavir (7 %). La resistenza agli NRTI, emergente dal trattamento, è risultata significativamente meno frequente con fosamprenavir/ritonavir rispetto a nelfinavir (13 % contro 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del nelfinavir sono state valutate in volontari sani ed in pazienti affetti da HIV. Non si sono osservate sostanziali differenze tra i volontari sani e i pazienti affetti da HIV.

Assorbimento: a seguito dell’assunzione di una singola dose orale o di dosi orali multiple da 500 a 750 mg (due o tre compresse da 250 mg) con il cibo, le concentrazioni plasmatiche massime del nelfinavir sono state sempre raggiunte dopo 2-4 ore.

Dopo dosaggi multipli con 750 mg ogni 8 ore per 28 giorni (equilibrio dinamico), le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono state in media di 3-4 $\mu\text{g/ml}$ e le concentrazioni plasmatiche prima della somministrazione della dose successiva (minime) sono state di 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Dopo la somministrazione di dosi singole si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nelfinavir maggiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose; questo fenomeno non è però stato osservato dopo la somministrazione di dosaggi multipli.

Uno studio farmacocinetico in pazienti HIV positivi ha confrontato dosi multiple pari a 1250 mg due volte al giorno con dosi multiple pari a 750 mg tre volte al giorno per 28 giorni. I pazienti trattati con VIRACEPT due volte al giorno (n=10) hanno raggiunto una C_{max} di nelfinavir pari a 4,0 ± 0,8 µg/ml e concentrazioni di valle al mattino e alla sera pari, rispettivamente, a 2,2 ± 1,3 µg/ml e 0,7 ± 0,4 µg/ml. I pazienti trattati con VIRACEPT tre volte al giorno (n=11) hanno raggiunto un picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di nelfinavir pari a 3,0 ± 1,6 µg/ml e concentrazioni di valle al mattino e alla sera pari, rispettivamente, a 1,4 ± 0,6 µg/ml e 1,0 ± 0,5 µg/ml. La differenza tra le concentrazioni di valle al mattino e al pomeriggio o sera dei due regimi è stata inoltre osservata in volontari sani che sono stati valutati ad intervalli precisi di 8 o 12 ore.

I profili farmacocinetici del nelfinavir risultano simili quando il farmaco viene somministrato due volte al giorno e tre volte al giorno. Nei pazienti, l'AUC₀₋₂₄ del nelfinavir con la somministrazione 1250 mg due volte al giorno era di 52,8 ± 15,7 µg·h/ml (n=10) e con la somministrazione 750 mg tre volte al giorno era di 43,6 ± 17,8 µg·h/ml (n=11). Durante tutta la durata della somministrazione per entrambi i regimi terapeutici, le concentrazioni di valle del farmaco risultano almeno venti volte maggiori del valore medio dell'IC₉₅. Non è stata stabilita la rilevanza clinica della correlazione dei risultati in vitro con la potenza del farmaco e la risposta terapeutica. Dopo la somministrazione di dosi singole si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nelfinavir maggiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose; questo fenomeno non è però stato osservato dopo la somministrazione di dosaggi multipli.

La biodisponibilità assoluta di VIRACEPT non è stata determinata.

Effetto del cibo sull'assorbimento orale

Il cibo aumenta l'esposizione a nelfinavir e riduce la variabilità farmacocinetica di nelfinavir rispetto allo stato di digiuno. In uno studio, volontari sani hanno ricevuto una dose singola di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg) in condizioni di digiuno o a stomaco pieno (tre pasti con differenti contenuti calorici e di grassi). In un secondo studio, volontari sani hanno ricevuto dosi singole di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg) in condizioni di digiuno o a stomaco pieno (due pasti con differente contenuto di grassi). I risultati dei due studi sono riassunti di seguito.

Aumento di AUC, C_{max} e T_{max} per nelfinavir preso a stomaco pieno rispetto a condizioni di digiuno in seguito all'assunzione di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg)

Numero di Kcal	% grassi	Numero di soggetti	Aumento AUC (volte)	Aumento C _{max} (volte)	Aumento T _{max} (ore)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

Aumento di AUC, C_{max} e T_{max} per nelfinavir dopo un pasto a basso contenuto di grassi (20%) o un pasto ad alto contenuto di grassi (50%) rispetto ad una condizione di digiuno in seguito all'assunzione di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg)

Numero di Kcal	% grassi	Numero di soggetti	Aumento AUC (volte)	Aumento C _{max} (volte)	Aumento T _{max} (ore)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

L'esposizione a nelfinavir aumenta con l'aumentare del contenuto calorico o di grassi dei pasti assunti con VIRACEPT.

Distribuzione: il nelfinavir nel siero ha un alto legame proteico (≥ 98 %). Sia negli animali che nell'uomo, i volumi di distribuzione stimati di 2-7 l/kg hanno superato la quantità totale d'acqua corporea, suggerendo un'ampia penetrazione del nelfinavir nei tessuti.

Metabolismo: studi *in vitro* hanno dimostrato che molteplici isoforme di citocromo P-450, inclusi CYP3A, CYP2C19/C9 e CYP2D6, sono responsabili del metabolismo del nelfinavir. Un metabolita ossidativo principale e parecchi metaboliti ossidativi secondari sono stati trovati nel plasma. Il metabolita ossidativo principale, M8 (*tert-butil* idrossi nelfinavir), ha un'attività antivirale *in vitro* uguale a quella del farmaco di origine e la sua formazione è catalizzata dal citocromo polimorfico CYP2C19. L'ulteriore degradazione di M8 sembra essere catalizzata da CYP3A4. In soggetti con attività normale del CYP2C19, i livelli plasmatici di questo metabolita sono circa il 25 % della concentrazione plasmatica totale correlata al nelfinavir. In pazienti con bassa attività del CYP2C19 o in pazienti che assumono in concomitanza forti inibitori del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5), si prevede che i livelli plasmatici di nelfinavir siano elevati mentre i livelli di *tert-butil* idrossi nelfinavir siano trascurabili o non misurabili.

Eliminazione: le stime della clearance orale dopo la somministrazione di dosi singole (24-33 l/h) e di dosi multiple (26-61 l/h) indicano che il nelfinavir mostra una biodisponibilità epatica medio alta. L'emivita terminale nel plasma è stata mediamente da 3,5 a 5 ore. La maggior parte (87 %) di una dose orale di 750 mg contenente ¹⁴C-nelfinavir è stata recuperata nelle feci; la radioattività fecale complessiva è data dal nelfinavir (22 %) e da numerosi metaboliti ossidativi (78 %). Solo l'1-2 % della dose si ritrova nell'urina, dove il nelfinavir non metabolizzato rappresenta la componente maggiore.

Farmacocinetica in popolazioni particolari:

Bambini:

Nei bambini tra i 2 ed i 13 anni di età, la clearance del nelfinavir somministrato per via orale è circa 2-3 volte più alta che negli adulti, con forte variabilità interindividuale. La somministrazione di VIRACEPT polvere orale o compresse, ad una dose di circa 25-30 mg/kg tre volte al giorno con il cibo, porta a concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario che sono simili a quelle raggiunte nei pazienti adulti sottoposti a trattamento con 750 mg tre volte al giorno.

La farmacocinetica di nelfinavir è stata valutata in 5 studi su pazienti pediatriche di età compresa tra 0 e 13 anni. I pazienti hanno ricevuto VIRACEPT tre volte al giorno o due volte al giorno con il cibo o con i pasti. I regimi posologici e i valori di AUC₀₋₂₄ associati sono riassunti di seguito.

RIASSUNTO DELL'AUC₂₄ ALLO STATO STAZIONARIO DI NELFINAVIR IN STUDI SU PAZIENTI PEDIATRICI

N. protocollo	Regime posologico ¹	N ²	Età	Cibo assunto con Viracept	AUC ₂₄ (mg.ora/l) Media aritmetica ± DS
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 anni	Polvere con latte, latte artificiale, budino o acqua inclusi in un pasto leggero o compressa assunta con un pasto leggero	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 anni	Con cibo	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 mesi	Con latte	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 mesi	Con latte	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 settimane	Polvere con acqua, latte, latte artificiale, latte artificiale di soia, latte di soia o supplementi dietetici	44,1 ± 27,4
			1 settimana		45,8 ± 32,1

1 Dose specificata nel protocollo (intervallo di dose effettivo)

2 N: numero di soggetti con risultati farmacocinetici valutabili

I valori C_{trough} non sono presentati in questa tabella perché non sono disponibili per tutti gli studi

I dati farmacocinetici sono disponibili anche per 86 pazienti (di età compresa tra 2 e 12 anni) che hanno ricevuto VIRACEPT 25-35 mg/kg TID nello studio AG1343-556. I dati farmacocinetici dello studio AG1343-556 erano più variabili di quelli di altri studi condotti nella popolazione pediatrica; l'intervallo di confidenza al 95% per AUC₂₄ era compreso tra 9 e 121 mg.ora/l.

In generale, l'uso di VIRACEPT nella popolazione pediatrica è associato a un'esposizione altamente variabile al farmaco. Il motivo di questa elevata variabilità non è noto, ma può essere dovuto a un consumo di cibo incoostante nei pazienti pediatrici.

Anziani:

Non si hanno dati disponibili sugli anziani.

Alterata funzionalità epatica:

La farmacocinetica di nelfinavir dopo somministrazione di più dosi non è stata studiata in pazienti HIV-sieropositivi con insufficienza epatica.

La farmacocinetica di nelfinavir dopo somministrazione di una singola dose di 750 mg è stata studiata in pazienti con alterata funzionalità epatica e in volontari sani. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica (da classe A a classe C secondo Child-Turcotte) è stato osservato un aumento del 49 %-69 % dell'AUC di nelfinavir rispetto a quanto osservato nel gruppo dei volontari sani. Sulla base dei risultati di questo studio non è possibile dare delle raccomandazioni specifiche riguardanti le dosi di nelfinavir da utilizzare. Un secondo studio ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di nelfinavir (1250 mg due volte al giorno per 2 settimane) in soggetti adulti HIV-sieronegativi con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh A; n=6) o moderata (Child-Pugh B; n=6). Rispetto ai soggetti di controllo con funzionalità epatica normale, AUC e C_{max} di nelfinavir non erano significativamente diversi nei

sogetti con insufficienza lieve ma erano maggiori, rispettivamente del 62% e del 22%, nei soggetti con insufficienza epatica moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi *in vitro*, canali di potassio (hERG) derivati da cloni di cellule cardiache umane sono stati inibiti da alte concentrazioni di nelfinavir e del suo metabolita attivo M8. I canali di potassio hERG sono stati inibiti al 20 % in presenza di concentrazioni di nelfinavir e di M8 che sono, rispettivamente, circa quattro-cinque volte e settanta volte superiori rispetto ai valori medi dei livelli terapeutici di farmaco libero nell'uomo. All'opposto, con dosaggi simili non è stato osservato nessun effetto che suggerisca prolungamento dell'intervallo Q-T dell'ECG nei cani o negli isolati di tessuto cardiaco. La rilevanza clinica di questi dati *in vitro* rimane sconosciuta. Comunque, basandosi su dati di altri prodotti noti per provocare un prolungamento dell'intervallo Q-T, un blocco dell'attività dei canali di potassio hERG superiore al 20 % potrebbe essere clinicamente rilevante. Perciò, il potenziale effetto di prolungamento del Q-T deve essere tenuto in considerazione in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

Tossicità acuta e cronica: studi sulla tossicità orale acuta e cronica sono stati condotti sui topo (500 mg/kg/die), sul ratto (fino a 1.000 mg/kg/die) e sulla scimmia (fino a 800 mg/kg/die). Nei ratti si sono riscontrati un aumentato peso del fegato e ipertrofia dose-dipendente del follicolo tiroideo. Nelle scimmie si sono osservati dimagrimento e declino fisico generale, unitamente a segni di tossicità gastrointestinale generale.

Mutagenicità: studi *in vitro* e *in vivo* con e senza attivazione metabolica hanno dimostrato che il nelfinavir non ha alcuna attività mutagena o genotossica.

Carcinogenesi: nei topi e nei ratti sono stati condotti studi di carcinogenesi orale della durata di due anni con nelfinavir mescolato. Nei topi, dopo somministrazione di dosi fino a 1000 mg/kg/die non si è avuta alcuna evidenza di effetto oncogenico. Nei ratti, dopo somministrazione di 1000 mg/kg/die si è avuta una maggiore incidenza, rispetto ai controlli, di adenomi e carcinomi del follicolo tiroideo. L'esposizione sistemica è risultata 3-4 volte maggiore di quella ottenuta con le dosi terapeutiche raccomandate per l'uomo. Dopo somministrazione di 300 mg/kg/die si è avuta una maggiore incidenza di adenomi del follicolo tiroideo. Il trattamento cronico con nelfinavir ha dimostrato nei ratti di produrre effetti compatibili con una induzione enzimatica, responsabile dello sviluppo della neoplasia tiroidea nei ratti ma non nell'uomo. La rilevanza di questi dati indica come sia improbabile che nelfinavir possa essere carcinogenico nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

La polvere orale contiene:

- cellulosa microcristallina
- malto destrina
- potassio fosfato bibasico
- crospovidone
- idrossipropilmetilcellulosa
- aspartame (E951)
- saccarosio palmitato
- aromi naturali ed artificiali.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con sostanze acide a causa del sapore (vedere paragrafo 4.2).

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

VIRACEPT 50 mg/g polvere orale viene fornito in flaconi di plastica HDPE con chiusure a prova di bambino in polipropilene, dotate di rivestimento in polietilene. Ciascun flacone contiene 144 grammi di polvere orale ed è fornito con un misurino da 1 grammo (bianco) e un misurino da 5 grammi (blu) in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nella confezione sono inclusi due misurini, uno bianco da 1 grammo e uno blu da 5 grammi.

1. Prelevare un misurino raso di polvere servendosi del secondo misurino per eliminare il quantitativo di polvere in eccesso
2. miscelare la polvere con acqua, latte, latte formulato, latte di soia, supplementi dietetici o pappa
3. non miscelare la polvere con cibi a base acida o con succhi di frutta
4. si raccomanda di usare la polvere miscelata, solitamente come descritto al punto 2, entro 6 ore dalla ricostituzione

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/054/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 gennaio 1998
Data dell'ultimo rinnovo: 23 gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIRACEPT 250 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene nelfinavir mesilato corrispondente a 250 mg di nelfinavir.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film blu, oblunghe e biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VIRACEPT è indicato in associazione con antiretrovirali nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di età uguale o superiore a 3 anni infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

In pazienti precedentemente trattati con inibitori della proteasi, la scelta del nelfinavir deve basarsi sulla valutazione individuale della resistenza virale e sui trattamenti precedenti.

Vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con VIRACEPT deve essere iniziata da un medico specializzato nella cura dell'infezione da HIV.

VIRACEPT è somministrato per via orale e deve essere sempre ingerito insieme al cibo (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti di età superiore a 13 anni: il dosaggio consigliato di VIRACEPT 250 mg compresse rivestite con film è **1250 mg (cinque compresse) due volte al giorno oppure 750 mg (tre compresse) tre volte al giorno** per via orale.

L'efficacia del trattamento due volte al giorno è stata confrontata con quella del trattamento tre volte al giorno principalmente in pazienti naive al trattamento con inibitori della proteasi (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti da 3 a 13 anni: per i bambini, la dose iniziale consigliata è di **50-55 mg/kg due volte al giorno** o, in caso di **somministrazione tre volte al giorno, 25-35 mg/kg di peso corporeo**.

La dose consigliata di VIRACEPT compresse rivestite con film da somministrare **due volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni** è la seguente:

Dose da somministrare due volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni	
Peso corporeo del paziente in kg	Numero di compresse rivestite con film di VIRACEPT 250 mg per dose
da 18 a 22	4
> 22 kg	5

La dose consigliata di VIRACEPT compresse rivestite con film da somministrare **tre volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni** è mostrata nella tabella sottostante. **I bambini con peso compreso tra 10,5–12 kg, 12–14 kg e 18–22 kg riceveranno un numero diverso di compresse ad ogni pasto.** La tabella fornisce un prospetto che assicura che l'appropriata dose giornaliera totale di Viracept sia assunta ogni giorno sulla base del peso del bambino.

Il medico deve avvertire chi si prende cura del bambino di monitorarne attentamente gli aumenti di peso per assicurarsi che sia assunta l'appropriata dose giornaliera totale. Il medico deve inoltre avvisare chi si prende cura del bambino dell'importanza di attenersi alle istruzioni posologiche e che il numero appropriato di compresse deve essere assunto ad ogni dose con un pasto.

Dose da somministrare tre volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni				
Peso corporeo del paziente in kg	Numero di compresse raccomandate ad ogni pasto			Numero di compresse totali al giorno
	Numero di compresse a colazione	Numero di compresse a pranzo	Numero di compresse a cena	
da 7,5 a 8,5 kg	1	1	1	3
da 8,5 a 10,5 kg	1	1	1	3
da 10,5 a 12 kg*	2	1	1	4
da 12 a 14 kg*	2	1	2	5
da 14 a 16 kg	2	2	2	6
da 16 a 18 kg	2	2	2	6
da 18 a 22 kg*	3	2	2	7
oltre 22 kg	3	3	3	9

*Ai bambini di queste fasce di peso sarà somministrato un numero non uguale di compresse durante il giorno. La risposta virologica ed immunologica devono essere monitorate per assicurarsi che questi bambini raggiungano la risposta alla terapia.

Per pazienti non in grado di deglutire le compresse, le compresse di VIRACEPT possono essere disperse in mezza tazza d'acqua, mescolando accuratamente con un cucchiaino. Una volta disperse, il liquido turbido bluastro deve essere completamente mescolato e assunto immediatamente. Il bicchiere deve essere sciacquato con mezza tazza d'acqua ed il risciacquo deve essere deglutito per garantire che venga assunta l'intera dose.

Si raccomanda di non associare VIRACEPT a cibi o succhi acidi (ad esempio succo d'arancia, succo di mela o mela grattugiata), perché l'associazione può generare un gusto amaro. La sospensione di VIRACEPT deve essere assunta con i pasti.

Il medico deve assicurare che chi si prende cura del bambino comprenda l'importanza di monitorare l'aderenza e l'appropriato metodo di preparare e somministrare le compresse di Viracept ai bambini in ogni fascia di peso.

Ridotta funzionalità renale ed epatica: non vi sono dati specifici relativi a pazienti HIV-sieropositivi con alterazione della funzionalità renale; non è quindi possibile fornire indicazioni specifiche per quanto riguarda le dosi consigliate (vedere paragrafo 4.4). Il nelfinavir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. Non vi sono dati sufficienti relativi a pazienti con alterata funzionalità epatica e non è quindi possibile fornire indicazioni specifiche per quanto riguarda le dosi consigliate (vedere paragrafo 5.2). È necessaria cautela nel somministrare VIRACEPT a pazienti con funzionalità renale o epatica compromesse.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Co-somministrazione con medicinali con ridotta finestra terapeutica e che siano substrati del CYP3A4 [ad esempio terfenadina, astemizolo, cisapride, amiodarone, chinidina, pimozide, triazolam, midazolam somministrato per via orale (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5), derivati dell'ergotina, lovastatina e simvastatina, alfuzosina, e sildenafil quando utilizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (per l'impiego di sildenafil e altri inibitori del PDE-5 nei pazienti con disfunzione erettile; vedere paragrafo 4.5)].

Potenti induttori di CYP3A (ad esempio rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) riducono le concentrazioni plasmatiche di nelfinavir.

La somministrazione contemporanea di rifampicina è controindicata a causa di una diminuzione nell'esposizione a nelfinavir. Il medico non deve utilizzare potenti induttori di CYP3A4 in associazione con Viracept e deve prendere in considerazione farmaci alternativi quando un paziente è in terapia con VIRACEPT (vedere paragrafo 4.5).

Preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate contemporaneamente a nelfinavir per il rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e riduzione dell'efficacia clinica di nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

VIRACEPT non deve essere somministrato contemporaneamente ad omeprazolo a causa di una diminuzione nell'esposizione a nelfinavir e al suo metabolita attivo M8 (*tert-butil* idrossi nelfinavir). Questo può portare a una perdita della risposta virologica e a una possibile insorgenza di resistenza a VIRACEPT (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati che VIRACEPT non cura l'infezione da HIV, che essi possono continuare a sviluppare infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV, e che VIRACEPT non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione della malattia da HIV tramite rapporti sessuali o contaminazioniematologiche.

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Malattie del fegato: La sicurezza e l'efficacia di nelfinavir nei pazienti con significative patologie epatiche di base non sono state dimostrate. Il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di associazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare riferimento anche alle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi farmaci.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e tali pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio secondo la pratica standard. In presenza di segni di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento. L'uso di nelfinavir in pazienti con moderata insufficienza epatica non è stato studiato. In assenza di tali studi, deve essere usata cautela in quanto potrebbero verificarsi aumenti dei livelli di nelfinavir e/o aumenti degli enzimi epatici.

I pazienti con insufficienza epatica non devono ricevere trattamento con colchicina in concomitanza a VIRACEPT.

Osteonecrosi: Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Insufficienza renale: Dal momento che nelfinavir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere rimosso in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Quindi, nessuna precauzione particolare o aggiustamento del dosaggio è richiesto in questi pazienti. I pazienti con insufficienza epatica non devono ricevere trattamento con colchicina in concomitanza a VIRACEPT.

Diabete mellito e iperglicemia: Pazienti che assumevano inibitori della proteasi hanno riportato la comparsa di diabete mellito, iperglicemia o aggravamento del diabete mellito esistente. In alcuni di questi pazienti l'iperglicemia era grave e, talora, associata anche a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni mediche complicate che, in alcuni casi, necessitavano di terapia con farmaci che sono stati associati allo sviluppo di diabete o iperglicemia.

Pazienti con emofilia: È stato riportato un incremento di episodi emorragici, inclusi ematomi cutanei e ematomi spontanei, nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una quota inferiore di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con inibitori della proteasi non è stato sospeso o è stato ripreso se interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo di azione non sia stato chiarito. È quindi necessario rendere i pazienti emofiliaci consapevoli del possibile incremento di episodi emorragici.

Lipodistrofia: La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia acquisita) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. È stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PI) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di redistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi serici e della glicemia a digiuno. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere paragrafo 4.8).

Inibitori della PDE5: deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrivono sildenafil, tadalafil o vardenafil per il trattamento della disfunzione erettile, in pazienti che assumono VIRACEPT. Ci si attende che la co-somministrazione di VIRACEPT con questi prodotti medicinali aumenti le loro concentrazioni e possa portare ad eventi avversi associati, quali ipotensione, sincope, alterazioni visive ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.5) L'impiego concomitante di sildenafil prescritto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con VIRACEPT è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi (statine): gli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi possono interagire con gli inibitori delle proteasi e aumentare il rischio di miopatia, inclusa la

rabdomiolisi. L'uso concomitante di inibitori delle proteasi con lovastatina e simvastatina è controindicato. Anche altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi potrebbero interagire con gli inibitori delle proteasi e dovrebbero essere usati con cautela.

La somministrazione concomitante di salmeterolo e VIRACEPT non è raccomandata. La combinazione può determinare un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, compresi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nelfinavir è principalmente metabolizzato attraverso gli isoenzimi CYP3A4 e CYP2C19 del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Nelfinavir è anche un inibitore di CYP3A4. Sulla base di dati ottenuti *in vitro*, è improbabile che nelfinavir inibisca altre isoforme di citocromo P450 alle concentrazioni comprese nell'intervallo terapeutico.

Associazione con altri medicinali: è necessaria cautela quando VIRACEPT viene somministrato contemporaneamente a farmaci che sono induttori o inibitori e/o substrati di CYP3A4; tali associazioni possono richiedere modifiche del dosaggio (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

Substrati per CYP3A4: è controindicata la co-somministrazione con i seguenti farmaci che sono substrati per CYP3A4 e che hanno ridotte finestre terapeutiche: terfenadina, astemizolo, cisapride, amiodarone, chinidina, derivati dell'ergotamina, pimozide, midazolam orale, triazolam, alfuzosina, e sildenafil utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).

Si prevede che la co-somministrazione di un inibitore della proteasi e di sildenafil porti ad un incremento significativo della concentrazione di sildenafil e possa dar luogo ad un aumento degli eventi avversi associati a sildenafil, tra cui ipotensione, alterazioni del visus e priapismo.

Per altri substrati di CYP3A4 può essere necessario prendere in considerazione una riduzione della dose o un farmaco alternativo (Tabella 1).

La co-somministrazione di nelfinavir e fluticasone propionato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato. Prendere in considerazione farmaci alternativi che non siano metabolizzati da CYP3A4, ad esempio budesonide.

L'uso contemporaneo di trazodone e nelfinavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di trazodone e deve essere presa in considerazione una dose più bassa di trazodone.

La co-somministrazione di nelfinavir e simvastatina o lovastatina può determinare aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e lovastatina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Prendere in considerazione farmaci alternativi che non siano substrati di CYP3A4, ad esempio pravastatina o fluvastatina. Anche altri inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi potrebbero interagire con gli inibitori delle proteasi e dovrebbero essere usati con cautela.

La somministrazione concomitante di salmeterolo e VIRACEPT non è raccomandata. La combinazione può determinare un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, compresi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

La co-somministrazione di warfarin e VIRACEPT può avere effetti sulle concentrazioni di warfarin. Si raccomanda di controllare attentamente l'international normalized ratio (INR) durante tutto il trattamento con VIRACEPT, ed in particolare all'inizio della terapia.

Induttori degli enzimi metabolici: potenti induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenobarbital e carbamazepina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di nelfinavir e la loro co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Si deve usare cautela durante la co-somministrazione di altri farmaci che inducono CYP3A4.

Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate quando midazolam viene somministrato per via orale, pertanto non deve essere somministrato in concomitanza a nelfinavir. Midazolam per via parenterale deve essere somministrato contemporaneamente a nelfinavir in un'unità di terapia intensiva per garantire un attento monitoraggio clinico. Se si somministra più di una dose singola, si deve prendere in considerazione l'aggiustamento della dose di midazolam (Tabella 1).

Inibitori degli enzimi metabolici: la co-somministrazione di nelfinavir con inibitori di CYP2C19 (ad esempio fluconazolo, fluoxetina, paroxetina, lansoprazolo, imipramina, amitriptilina e diazepam) può portare alla riduzione del processo di conversione di nelfinavir nel suo principale metabolita attivo M8 (*tert-butil* idrossi nelfinavir) con un aumento concomitante dei livelli plasmatici di nelfinavir (vedere paragrafo 5.2). Limitati dati clinici ricavati da pazienti che assumevano uno o più di questi prodotti medicinali insieme a nelfinavir indicano che non ci si attende un effetto clinicamente significativo su sicurezza ed efficacia. In ogni caso, tale effetto non può essere escluso.

Nella Tabella 1 sono riportate le interazioni tra nelfinavir e alcune sostanze selezionate, che descrivono l'impatto di nelfinavir sulla farmacocinetica delle sostanze co-somministrate e l'impatto degli altri farmaci sulla farmacocinetica di nelfinavir.

Tabella 1: Interazioni e raccomandazioni posologiche in caso di somministrazione con altri medicinali

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
		Non sono state osservate interazioni cliniche significative tra nelfinavir e gli analoghi nucleosidici. Al momento non vi è evidenza di inadeguata efficacia della zidovudina sul SNC che possa essere associata alla modesta riduzione dei livelli plasmatici della zidovudina, se somministrata contemporaneamente a nelfinavir. Poiché si consiglia di assumere la didanosina a stomaco vuoto, VIRACEPT deve essere somministrato (a stomaco pieno) un'ora dopo o più di 2 ore prima della didanosina.
<i>Inibitori della proteasi (IP)</i>		
Ritonavir 500 mg dose singola (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno per 6 giorni)	AUC di ritonavir ↔ C _{max} di ritonavir ↔ Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali
Ritonavir 500 mg due volte al giorno per 3 dosi (nelfinavir 750 mg dose singola)	Concentrazioni di ritonavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 152 %	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali
Ritonavir 100 mg o 200 mg due volte al giorno (nelfinavir 250 mg due volte al giorno da somministrare al mattino)	Concentrazioni di ritonavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 20 % AUC del metabolita M8 ↑ 74 %	Non vi sono state differenze significative tra le basse dosi di ritonavir (100 o 200 mg due volte al giorno) in termini di effetti sulle AUC di nelfinavir e di M8. La rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita.
Ritonavir 100 mg o 200 mg due volte al giorno (nelfinavir 1250 mg due volte al giorno da somministrarsi alla sera)	Concentrazioni di ritonavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 39 % AUC del metabolita M8 ↑ 86 %	
Indinavir 800 mg dose singola (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno per 7 giorni)	AUC di indinavir ↑ 51 % C _{max} di Indinavir ↔ Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	La sicurezza dell'associazione indinavir + nelfinavir non è stata stabilita
Indinavir 800 mg ogni 8 ore per 7 giorni (nelfinavir 750 mg dose singola)	Concentrazioni di indinavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 83 %	

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Saquinavir 1200 mg dose singola (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno per 4 giorni) Saquinavir 1200 mg tre volte al giorno (nelfinavir 750 mg dose singola)	AUC di saquinavir ↑ 392 % Concentrazioni di nelfinavir non rilevate Concentrazioni di saquinavir non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg tre volte al giorno (nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di amprenavir ↔ C _{min} di amprenavir ↑ 189 % AUC di nelfinavir ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali
Analoghi non nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di efavirenz ↔ AUC di nelfinavir ↓ 20 %	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali
Delavirdina 400 mg tre volte al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di delavirdina ↓ 31 % AUC di nelfinavir ↑ 107 %	La sicurezza dell'associazione non è stata stabilita; l'associazione combinata non è raccomandata
Nevirapina		Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando nevirapina è somministrata contemporaneamente a nelfinavir
Agenti anti-infettivi		
Rifabutina 300 mg una volta al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di rifabutina ↑ 207 % AUC di nelfinavir ↓ 31 %	Quando nelfinavir 750 mg tre volte al giorno o 1250 mg due volte al giorno e rifabutina vengono somministrati contemporaneamente, è necessario ridurre la dose di rifabutina a 150 mg una volta al giorno.
Rifabutina 150 mg una volta al giorno (Nelfinavir 750 mg tre volte al giorno)	AUC di rifabutina ↑ 83 % AUC di nelfinavir ↓ 23 %	
Rifampicina 600 mg una volta al giorno per 7 giorni (Nelfinavir 750 mg ogni 8 ore per 5-6 giorni)	Concentrazioni di rifampicina non rilevate AUC di nelfinavir ↓ 82 %	La somministrazione concomitante di rifampicina e di nelfinavir è controindicata.
Ketoconazolo	Concentrazioni di ketoconazolo non rilevate AUC di nelfinavir ↑ 35 %	La somministrazione concomitante di nelfinavir e di un forte inibitore di CYP3A, il ketoconazolo, ha dato luogo a un aumento del 35 % dell'AUC plasmatica di nelfinavir. Questi cambi nelle concentrazioni di nelfinavir non sono considerati clinicamente rilevanti, pertanto non è necessario modificare il dosaggio quando ketoconazolo viene somministrato contemporaneamente a nelfinavir.
Contraccettivi orali		
17 α-etinilestradiolo 35 µg una volta al giorno per 15 giorni (Nelfinavir 750 mg ogni 8 ore per 7 giorni)	AUC di etinilestradiolo ↓ 47 % Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	I contraccettivi a base di etinilestradiolo non devono essere utilizzati contemporaneamente a nelfinavir. È necessario prendere in considerazione l'impiego di metodi contraccettivi alternativi.

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Noretindrone 0,4 mg una volta al giorno per 15 giorni (Nelfinavir 750 mg ogni 8 ore per 7 giorni)	AUC di noretindrone ↓ 18 % Concentrazioni di nelfinavir non rilevate	I contraccettivi a base di noretindrone non devono essere utilizzati contemporaneamente a nelfinavir. È necessario prendere in considerazione l'impiego di metodi contraccettivi alternativi.
<i>Inibitori della HMG-CoA reduttasi (Statine)</i>		
		Dal momento che l'aumento delle concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, non è raccomandata la contemporanea somministrazione di questi medicinali con nelfinavir.
Simvastatina o lovastatina (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno)	AUC di simvastatina ↑ 505 % AUC di nelfinavir ↔ Concentrazioni non rilevate	L'associazione di simvastatina o lovastatina e nelfinavir è controindicata (vedere controindicazioni).
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno)	AUC di atorvastatina ↑ 74 % AUC di nelfinavir Concentrazioni non rilevate	Il metabolismo di atorvastatina è aumentato in misura minore dal CYP3A4. Quando usata in associazione con nelfinavir, si deve somministrare la dose minore possibile di atorvastatina.
Pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina		Il metabolismo di pravastatina e di fluvastatina non dipende dal CYP3A4, pertanto non sono previste interazioni con nelfinavir. Se fosse necessario un trattamento con inibitori della HMG-CoA reduttasi in combinazione a nelfinavir, è raccomandato l'uso di pravastatina o fluvastatina. La rosuvastatina può anche essere somministrata con nelfinavir, ma i pazienti devono essere monitorati.
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Fenitoina 300 mg una volta al giorno per 7 giorni (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno per 14 giorni)	AUC della fenitoina ↓ 29 % AUC della fenitoina libera ↓ 28 %	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di nelfinavir. Nelfinavir può portare a una riduzione dei valori dell'AUC della fenitoina; pertanto le concentrazioni di fenitoina devono essere monitorate durante la co-somministrazione con nelfinavir.

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Inibitori di pompa protonica</i>		
Omeprazolo 20 mg due volte al giorno per 4 giorni da somministrarsi 30 minuti prima di nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno per 4 giorni)	Concentrazioni di omeprazolo non rilevate AUC di nelfinavir ↓ 36 % Cmax di nelfinavir ↓ 37 % Cmin di nelfinavir ↓ 39 % AUC del metabolita M8 ↓ 92 % Cmax del metabolita M8 ↓ 89 % Cmin del metabolita M8 ↓ 75 %	Omeprazolo non deve essere somministrato contemporaneamente a nelfinavir. L'assorbimento di nelfinavir può essere ridotto in situazioni dove il pH gastrico è aumentato, indipendentemente dalla causa. La co-somministrazione di nelfinavir e di omeprazolo può portare a una perdita della risposta virologica e pertanto l'uso concomitante è controindicato. Si raccomanda cautela nel somministrare nelfinavir con altri inibitori di pompa protonica.
<i>Sedativi/Ansiolitici</i>		
Midazolam	Non è stato effettuato alcuno studio di interazione farmacologica per la somministrazione contemporanea di nelfinavir e benzodiazepine.	Midazolam è estensivamente metabolizzato dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di midazolam e nelfinavir può causare un notevole incremento della concentrazione di questa benzodiazepina. Sulla base dei dati disponibili per altri inibitori di CYP3A4, si attendono concentrazioni plasmatiche di midazolam significativamente più elevate quando midazolam è somministrato per via orale. Pertanto, nelfinavir non deve essere somministrato contemporaneamente a midazolam orale. Se nelfinavir viene utilizzato contemporaneamente a midazolam somministrato per via parenterale, ciò deve essere fatto in una unità di terapia intensiva (UTI) o in un ambiente simile che assicuri un attento monitoraggio clinico e una gestione medica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Occorre considerare una modifica del dosaggio di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.
<i>Antagonisti del recettore H1, agonisti 5-HT</i>		
Terfenadina, astemizolo, cisapride	Nelfinavir aumenta le concentrazioni plasmatiche di terfenadina. È probabile che interazioni simili si verifichino con astemizolo e cisapride.	Nelfinavir non deve essere somministrato in concomitanza a terfenadina, astemizolo o cisapride a causa del rischio di aritmie cardiache gravi e/o minacciose per la vita.

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Antagonisti del recettore dell'endotelina		
Bosentan	Non studiato. L'utilizzo concomitante di bosentan e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di bosentan.	Quando somministrato in concomitanza con nelfinavir, è necessario monitorare la tollerabilità del paziente a bosentan.
Analgesici		
Metadone 80 mg + 21 mg una volta al giorno per un periodo > 1 mese (Nelfinavir 1250 mg due volte al giorno per 8 giorni)	AUC di metadone ↓ 47 %	Nessun dei soggetti in studio ha manifestato sintomi di astinenza; tuttavia, a causa di modificazioni farmacocinetiche, è possibile che alcuni pazienti trattati con questa associazione sviluppino sintomi di astinenza e richiedano un aggiustamento della dose di metadone verso l'alto. La contemporanea somministrazione di nelfinavir e metadone può portare a una riduzione dell'AUC di metadone; pertanto, durante l'uso concomitante con nelfinavir può essere necessario un aggiustamento della dose di metadone verso l'alto.
Steroidi per inalazione/via nasale		
Fluticasone	Fluticasone ↑	L'uso concomitante di fluticasone propionato e VIRACEPT può aumentare le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato. Usare con cautela. Prendere in considerazione farmaci alternativi al fluticasone propionato, che non siano metabolizzati da CYP3A4, ad esempio beclometasone, in particolare per l'uso a lungo termine.
Antidepressivi		
Trazodone	Trazodone ↑	L'uso concomitante di trazodone e VIRACEPT può aumentare le concentrazioni plasmatiche di trazodone. L'associazione deve essere usata con cautela e si deve prendere in considerazione una dose inferiore di trazodone.
Inibitori di PDE-5 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)		
Tadalafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di tadalafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di tadalafil.	La cosomministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare con VIRACEPT non è raccomandata.
Sildenafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di sildenafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di sildenafil.	Sildenafil è controindicato in cosomministrazione con VIRACEPT (vedere controindicazioni).
Inibitori di PDE-5 per il trattamento della disfunzione erettile		
Tadalafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di tadalafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di tadalafil.	Utilizzare con un aumentato monitoraggio degli eventi avversi associati all'aumentata esposizione al tadalafil.

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di nelfinavir utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione %	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Sildenafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di sildenafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di sildenafil.	Si raccomanda l'utilizzo di sildenafil in dose singola non superiore a 25 mg in 48 ore. In caso di impiego aumentare il controllo di eventuali eventi avversi associati all'aumentata esposizione a sildenafil.
Vardenafil	Non studiato. L'utilizzo concomitante di vardenafil e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di vardenafil.	Utilizzare con un aumentato monitoraggio degli eventi avversi associati all'aumentata esposizione al vardenafil.
Preparazioni anti-gotta		
Colchicina	Non studiato. L'utilizzo concomitante di colchicina e nelfinavir potrebbe aumentare i livelli plasmatici di colchicina.	Si raccomanda una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento con colchicina in pazienti con funzionalità renale o epatica normale, qualora si rendesse necessario il trattamento con nelfinavir. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica, la colchicina non deve essere somministrata in associazione con nelfinavir (vedere paragrafo 4.4)
Preparazioni a base di erbe		
Erba di S. Giovanni	I livelli plasmatici di nelfinavir possono essere ridotti per l'uso concomitante di preparazioni a base di erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum). Questo è dovuto all'induzione da parte dell'erba di S. Giovanni degli enzimi che metabolizzano i farmaci e delle proteine di trasporto.	Le preparazioni a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere utilizzate contemporaneamente a nelfinavir. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni deve interromperne l'assunzione, controllare la viremia e possibilmente i livelli plasmatici di nelfinavir. I livelli di nelfinavir possono aumentare per la cessata assunzione dell'erba di S. Giovanni e possono rendersi necessari aggiustamenti della dose di nelfinavir. L'effetto di induzione dell'erba di S. Giovanni può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

↑ Indica incremento, ↓ indica decremento, ↔ indica minimo cambiamento (< 10 %)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi sulla tossicità a livello della riproduzione condotti su ratti a dosi in grado di fornire esposizione sistemica paragonabile a quella osservata con la dose clinica non hanno dimostrato alcuna reazione avversa correlata al trattamento. Si ha limitata esperienza clinica su donne in gravidanza. VIRACEPT va somministrato in gravidanza soltanto se il beneficio atteso giustifica il possibile rischio per il feto.

Le donne affette da HIV non devono assolutamente allattare per evitare la trasmissione dell'HIV. Studi condotti su ratti in allattamento hanno mostrato che il nelfinavir viene escreto nel latte. Non si hanno dati sull'escrezione del nelfinavir nel latte materno umano. Le madri devono interrompere l'allattamento durante la terapia con VIRACEPT.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VIRACEPT non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza della compressa di VIRACEPT da 250 mg è stata studiata in studi clinici controllati con più di 1300 pazienti. La maggior parte dei pazienti in questi studi ha ricevuto sia la dose da 750 mg tre volte al giorno, da sola o in associazione con analoghi nucleosidici, che la dose da 1250 mg due volte al giorno in associazione con analoghi nucleosidici. I seguenti eventi avversi con almeno una probabile correlazione con nelfinavir (ad esempio reazioni avverse) segnalate più frequentemente sono state: diarrea, nausea e rash cutaneo. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono stati riportati in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse da studi clinici con nelfinavir

Le reazioni avverse emerse negli studi clinici sono riassunte nella Tabella 2. L'elenco include anche le anomalie di laboratorio segnalate che sono state osservate con nelfinavir (a 48 settimane).

Tabella 2: Incidenza delle reazioni avverse e anomalie di laboratorio segnalate dagli studi di fase II e di fase III (molto comune (≥ 10 %); comune (≥ 1 % and < 10 %))

Sistema corporeo Frequenza di reazione	Reazioni avverse	
	Grado 3 e 4	Tutti i gradi
<i>Patologie gastrointestinali</i> Molto comune Comune		Diarrea Nausea Flatulenza
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> Comune		Rash
<i>Esami diagnostici</i> Comune		Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), neutropenia, aumento dei livelli ematici di creatinfosfochinasi, diminuzione della conta dei neutrofili

Bambini e neonati:

Un totale di circa 400 pazienti ha ricevuto nelfinavir negli studi clinici pediatrici (Studi 524, 556, PACTG 377/725 e PENTA 7) fino a 96 settimane. Il profilo delle reazioni avverse osservato negli studi clinici pediatrici è risultato sovrapponibile a quello degli adulti. La diarrea è stata l'evento avverso più comunemente riportato nei bambini. La neutropenia/leucopenia è stata l'anomalia di laboratorio più frequentemente segnalata. Nel corso di questi studi clinici, meno del 13 % dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Esperienza post-marketing con nelfinavir:

Reazioni avverse gravi e non gravi a seguito di segnalazioni spontanee post-marketing (laddove nelfinavir è stato assunto come unico inibitore della proteasi o in associazione con un'altra terapia antiretrovirale) non precedentemente menzionate nel paragrafo 4.8, per le quali una relazione causale con nelfinavir non può essere esclusa, sono riassunte di seguito. Dal momento che questi dati provengono da un sistema di segnalazioni spontanee, la frequenza delle reazioni avverse non può essere confermata.

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune (≥ 0,1 % - ≤ 1 %): reazioni di ipersensibilità come broncospasma, piressia, prurito, edema facciale e rash maculopapulare o dermatite bollosa.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comune – raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): la terapia antiretrovirale di associazione è stata associata a ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia acquisita) nei pazienti con HIV, che include la perdita di grasso sottocutaneo facciale e periferico, l'aumento del grasso intra-addominale e viscerale, ipertrofia mammaria ed accumulo di grasso dorso cervicale (gobba del bufalo da lipoipertrofia).

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nuova comparsa di diabete mellito o esacerbazione di diabete mellito preesistente.

Patologie gastrointestinali:

Non comune ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vomito, pancreatite/aumento delle amilasi sieriche.

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensione addominale.

Patologie epatobiliari:

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): epatite, aumento degli enzimi epatici e ittero quando nelfinavir è usato in associazione con altri farmaci antiretrovirali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumentati livelli ematici di creatinfosfochinasi, mialgia, mielite e rabdomiolisi sono stati segnalati con inibitori della proteasi, soprattutto quando usati in associazione con analoghi nucleosidici.

Patologie vascolari:

Raro ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumento dei sanguinamenti spontanei nei pazienti con emofilia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto raro ($\leq 0,01\%$), includendo casi isolati: eritema multiforme.

Popolazione pediatrica:

Reazioni avverse aggiuntive sono state riportate nell'esperienza post-marketing e sono elencate di seguito. Poiché questi dati provengono dal sistema di segnalazione spontanea, non è nota la frequenza delle reazioni avverse: ipertrigliceridemia, anemia, acidosi lattica e polmonite.

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio generalmente noti, avanzata patologia HIV o con lunga esposizione alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali segnalazioni non è nota (vedere paragrafo 4.4).

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata ad anomalie metaboliche come aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue, insulino-resistenza, iperglicemia ed iperlattacidemia. La frequenza di tali segnalazioni non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con infezione da HIV con grave immuno-deficienza, al momento di iniziare la terapia antiretrovirale di associazione (CART), possono manifestarsi o una reazione infiammatoria asintomatica o patologie opportunistiche residue. La frequenza di tali segnalazioni non è nota (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza nell'uomo relativa al sovradosaggio acuto con VIRACEPT è limitata. Non vi è un antidoto specifico per il sovradosaggio con nelfinavir. Se necessario, l'eliminazione del nelfinavir non assorbito va effettuata inducendo il vomito o mediante lavanda gastrica. La somministrazione di carbone attivo può anch'essa essere usata per aiutare l'eliminazione del nelfinavir non assorbito. Poiché il nelfinavir è altamente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi contribuisca in maniera significativa ad eliminarlo dal circolo ematico.

Dosi eccessive di nelfinavir potrebbero teoricamente essere associate ad un prolungamento dell'intervallo Q-T come rilevato da un esame elettrocardiografico (vedere anche paragrafo 5.3). Si raccomanda il monitoraggio dei pazienti trattati con dosi eccessive di farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirale ad azione diretta, codice ATC: J05A E04.

Meccanismo d'azione: la proteasi dell'HIV è un enzima necessario per la segmentazione proteolitica dei precursori poliproteici virali nelle singole proteine trovate nell'HIV infettivo. La segmentazione di queste poliproteine virali è essenziale per la maturazione del virus infettivo. Il nelfinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi dell'HIV e impedisce la segmentazione delle poliproteine generando particelle virali non mature e non infettive.

Attività antivirale in vitro: l'attività antivirale *in vitro* del nelfinavir è stata dimostrata sia nelle infezioni da HIV acute che croniche in linee cellulari linfoblastoidi, linfociti del sangue periferico e monociti/macrofagi. Il nelfinavir è risultato attivo contro una vasta gamma di ceppi di laboratorio e di isolati clinici di HIV-1 e contro il ceppo ROD di HIV-2. La CE₉₅ (concentrazione efficace al 95 %) di nelfinavir oscillava da 7 a 111 nM (con una media di 58 nM). Il nelfinavir ha mostrato un effetto additivo all'attività sinergica contro l'HIV in associazione con gli inibitori della transcriptasi inversa zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) e stavudina (d4T) senza un aumento della citotossicità.

Resistenza: l'escape virale da nelfinavir può verificarsi attraverso mutazioni nella proteasi virale alle posizioni aminoacidiche 30, 88 e 90.

In vitro: isolati di HIV con una sensibilità ridotta al nelfinavir sono stati selezionati *in vitro*. Isolati di HIV provenienti da pazienti selezionati trattati con nelfinavir da solo o in associazione con inibitori della transcriptasi inversa sono stati valutati in termini di cambiamenti fenotipici (n=19) e genotipici (n=195, di cui 157 valutabili) durante studi clinici per un periodo da 2 a 82 settimane. In più del 10 % dei pazienti con isolati virali valutabili sono state trovate una o più mutazioni nella proteasi virale alle posizioni aminoacidiche 30, 35, 36, 46, 71, 77 e 88. Dei 19 pazienti per i quali erano state effettuate le analisi fenotipiche e genotipiche su isolati clinici, 9 pazienti mostravano una ridotta sensibilità (da 5 a 93 volte) al nelfinavir *in vitro*. Gli isolati provenienti da tutti i 9 pazienti possedevano una o più mutazioni nel gene per la proteasi virale. Il sito di mutazione più frequente sembrava essere la posizione aminoacidica 30.

Resistenza crociata in vitro: isolati di HIV provenienti da 5 pazienti in terapia con nelfinavir hanno manifestato una riduzione di sensibilità al nelfinavir *in vitro* da 5 a 93 volte, quando messi in confronto con isolati presi al basale, ma non hanno mostrato una riduzione di sensibilità a indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir *in vitro*. Al contrario, dopo terapia con ritonavir, 6 su 7 isolati clinici con ridotta sensibilità al ritonavir (da 8 a 113 volte) *in vitro* rispetto al basale hanno mostrato anche una ridotta sensibilità al nelfinavir *in vitro* (da 5 a 40 volte). Un isolato di HIV ottenuto da un paziente in terapia con saquinavir ha mostrato una ridotta sensibilità al saquinavir (7 volte) ma non ha esibito una corrispondente riduzione di sensibilità al nelfinavir. La resistenza crociata tra nelfinavir e gli inibitori della transcriptasi inversa è poco probabile a causa dei diversi bersagli enzimatici coinvolti. Gli isolati clinici (n=5) con ridotta sensibilità a zidovudina, lamivudina o nevirapina rimangono completamente sensibili al nelfinavir *in vitro*.

In vivo: l'incidenza complessiva della mutazione D30N nella proteasi virale degli isolati valutabili (n=157) provenienti da pazienti in terapia con nelfinavir da solo o con nelfinavir in associazione con zidovudina e lamivudina o stavudina è stata del 54,8 %. L'incidenza complessiva delle altre mutazioni associate con resistenze primarie all'inibitore della proteasi è stata del 9,6 % per la sostituzione L90M, mentre non sono state osservate sostituzioni in posizione 48, 82 e 84.

Dati di farmacodinamica clinica: è stato provato che il trattamento con nelfinavir da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali riduce il carico virale ed aumenta la conta dei linfociti CD4

nei pazienti sieropositivi HIV-1. La riduzione dell'HIV-RNA osservata con nelfinavir in monoterapia è stata meno marcata e di una durata inferiore. Gli effetti del nelfinavir (da solo o combinato con altri agenti antiretrovirali) sui marker biologici dell'attività della malattia, conta dei linfociti CD4 e RNA virale, sono stati valutati in parecchi studi cui hanno partecipato pazienti affetti da HIV-1.

L'efficacia del regime "due volte al giorno" rispetto al regime "tre volte al giorno" è stata valutata con le compresse di VIRACEPT 250 mg in pazienti naive agli inibitori della proteasi. Uno studio in aperto, randomizzato, ha confrontato l'efficacia nel ridurre l'HIV-RNA da parte di nelfinavir 1250 mg due volte al giorno con quella ottenuta con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno in pazienti naive al trattamento con inibitori della proteasi e trattati contemporaneamente con stavudina (30-40 mg due volte al giorno) e lamivudina (150 mg due volte al giorno).

Percentuale di pazienti con HIV-RNA inferiore al limite di determinazione (test sensibile e ultrasensibile) alla settimana 48				
Test	Analisi	Viracept due volte al giorno (%)	Viracept tre volte al giorno (%)	95% CI
Sensibile	Dati osservati	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)
Ultrasensibile	Dati osservati	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF = Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: pazienti che non hanno completato il trattamento = fallimenti

Il trattamento due volte al giorno ha prodotto livelli massimi di concentrazione plasmatica di nelfinavir significativamente più elevati, da un punto di vista statistico, rispetto al trattamento tre volte al giorno. Sono state osservate differenze minime, statisticamente non significative, in altri parametri farmacocinetici, ma nessuna favorisce un trattamento rispetto all'altro. Sebbene lo studio 542 non abbia mostrato differenze statisticamente significative tra i due trattamenti per quanto riguarda l'efficacia in una popolazione di pazienti principalmente naive al trattamento con antiretrovirali, la valenza di questi risultati in pazienti precedentemente trattati con antiretrovirali non è nota.

In uno studio di 297 pazienti sieropositivi HIV-1 ai quali sono stati somministrati zidovudina e lamivudina più nelfinavir (2 dosaggi differenti) o zidovudina e lamivudina da sole, la conta media delle cellule CD4 al basale è stata di 288 cellule/mm³ e l'HIV-RNA plasmatico medio al basale è stato di 5,21 log¹⁰ copie/ml (160.194 copie/ml). La riduzione media dell'HIV-RNA plasmatico usando un test PCR (< 400 copie/ml) a 24 settimane è stata di 2,33 log¹⁰ nei pazienti che hanno assunto la terapia di associazione con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno, in confronto a 1,34 log¹⁰ nei pazienti che hanno assunto zidovudina e lamivudina da sole. A 24 settimane, la percentuale dei pazienti i cui livelli plasmatici di HIV-RNA erano diminuiti al di sotto del limite di sensibilità del test (< 400 copie/ml) era 81 % per il gruppo trattato con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno più zidovudina e lamivudina e 8 % per il gruppo trattato con zidovudina e lamivudina. La conta media delle cellule CD4 a 24 settimane era aumentata di 150 cellule/mm³ per il gruppo trattato con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno più zidovudina e lamivudina e 95 cellule/mm³ per il gruppo trattato con zidovudina e lamivudina. A 48 settimane, circa il 75 % dei pazienti trattati con nelfinavir 750 mg tre volte al giorno più zidovudina e lamivudina si è mantenuto sotto il livello di sensibilità del test (< 400 copie/ml); l'aumento medio della conta delle cellule CD4 è stato di 198 cellule/mm³ a 48 settimane in questo gruppo.

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità, non sono state osservate sostanziali differenze tra il gruppo trattato due volte al giorno e quello trattato tre volte al giorno: in ciascun braccio gli eventi avversi sono insorti nella stessa percentuale di pazienti, indipendentemente dalla loro intensità o dalla loro correlazione al farmaco in fase di studio.

I livelli plasmatici di alcuni inibitori della proteasi dell'HIV-1, metabolizzati prevalentemente ad opera del CYP3A4, possono essere incrementati dalla co-somministrazione di piccole dosi di ritonavir, che

agisce inibendo questo processo metabolico. I criteri di trattamento con diversi inibitori della proteasi, che presentano questo tipo di interazione, prevedono la co-somministrazione di piccole dosi di ritonavir (“potenziamento”) allo scopo di innalzare i livelli plasmatici e ottimizzare l’efficacia dell’azione antivirale. I livelli plasmatici di nelfinavir, metabolizzato prevalentemente dal CYP2C19 e solo in parte dal CYP3A4, non sono incrementati in maniera significativa dalla co-somministrazione di ritonavir e quindi nelfinavir non richiede una co-somministrazione a piccole dosi di ritonavir. Due studi hanno paragonato la sicurezza e l’efficacia del nelfinavir (non potenziato) con inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir, ciascuno in associazione con altri agenti antiretrovirali.

M98-863 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto in 653 pazienti naive agli antiretrovirali con lo scopo di confrontare lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno n=326) con nelfinavir (750 mg tre volte al giorno n=327), ciascuno in associazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) e stavudina (40 mg due volte al giorno). I livelli basali mediani dell’HIV-1 RNA erano $4,98 \log^{10}$ copie/ml e $5,01 \log^{10}$ copie/ml nei gruppi nelfinavir e lopinavir/ritonavir rispettivamente. La conta basale mediana dei linfociti CD4+ era 232 cellule/mm³ in entrambi i gruppi. Alla settimana 48, il 63 % dei pazienti del gruppo nelfinavir e il 75 % di quelli del gruppo lopinavir/ritonavir avevano valori di HIV-1 RNA inferiori a 400 copie/ml, mentre il 52 % dei pazienti del gruppo nelfinavir e il 67 % di quelli del gruppo lopinavir/ritonavir presentavano valori di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/ml (intent-to-treat, dato mancante = inefficacia). L’incremento medio della conta di CD4+ rispetto al valore basale alla settimana 48 era pari a 195 cellule/mm³ e 207 cellule/mm³ rispettivamente per il gruppo nelfinavir e il gruppo lopinavir/ritonavir. Nel corso di 48 settimane di terapia, da un punto di vista statistico una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel braccio lopinavir/ritonavir presentava valori di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/ml rispetto al braccio nelfinavir.

APV30002 è uno studio randomizzato, in aperto, condotto in 643 pazienti naive al trattamento con antiretrovirali e con malattia da HIV in fase avanzata, con lo scopo di confrontare fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg una volta al giorno n=322) con nelfinavir (1250 mg due volte al giorno n=327), ciascuno in associazione con lamivudina (150 mg due volte al giorno) e abacavir (300 mg due volte al giorno). Il livello basale mediano di HIV-1 RNA era $4,8 \log^{10}$ copie/ml in entrambi i gruppi di trattamento. La conta basale mediana dei linfociti CD4+ era 177 e 166×10^6 cellule/l rispettivamente nel gruppo nelfinavir e nel gruppo fosamprenavir/ritonavir. Alla settimana 48, la non-inferiorità è stata dimostrata con il 68 % dei pazienti del gruppo nelfinavir e il 69 % di quelli del gruppo fosamprenavir/ritonavir che presentava concentrazioni plasmatiche di HIV-1 RNA inferiori a 400 copie/ml, mentre nel 53 % dei pazienti trattati con nelfinavir e nel 55 % di quelli trattati con fosamprenavir/ritonavir tale valore era inferiore a 50 copie/ml (intent-to-treat, dato mancante = inefficacia). L’incremento mediano della conta dei CD4+ nel corso delle 48 settimane, rispetto al basale, era di 207 cellule/mm³ per il gruppo nelfinavir e 203 cellule/mm³ per quello fosamprenavir/ritonavir. Il fallimento virologico è risultato maggiore nel gruppo nelfinavir (17 %) rispetto al gruppo fosamprenavir/ritonavir (7 %). La resistenza agli NRTI, emergente dal trattamento, è risultata significativamente meno frequente con fosamprenavir/ritonavir rispetto a nelfinavir (13 % contro 57 %; p=0,001).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche del nelfinavir sono state valutate in volontari sani ed in pazienti affetti da HIV. Non si sono osservate sostanziali differenze tra i volontari sani e i pazienti affetti da HIV.

Assorbimento: a seguito dell’assunzione di una singola dose orale o di dosi orali multiple da 500 a 750 mg (due o tre compresse da 250 mg) con il cibo, le concentrazioni plasmatiche massime del nelfinavir sono state sempre raggiunte dopo 2-4 ore.

Dopo dosaggi multipli con 750 mg ogni 8 ore per 28 giorni (equilibrio dinamico), le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono state in media di 3-4 µg/ml e le concentrazioni plasmatiche prima della somministrazione della dose successiva (minime) sono state di 1-3 µg/ml. Dopo la somministrazione di dosi singole si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di

nelfinavir maggiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose; questo fenomeno non è però stato osservato dopo la somministrazione di dosaggi multipli.

Uno studio farmacocinetico in pazienti HIV positivi ha confrontato dosi multiple pari a 1250 mg due volte al giorno con dosi multiple pari a 750 mg tre volte al giorno per 28 giorni. I pazienti trattati con VIRACEPT due volte al giorno (n=10) hanno raggiunto una C_{max} di nelfinavir pari a $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ e concentrazioni di valle al mattino e alla sera pari, rispettivamente, a $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ e $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. I pazienti trattati con VIRACEPT tre volte al giorno (n=11) hanno raggiunto un picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di nelfinavir pari a $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ e concentrazioni di valle al mattino e alla sera pari, rispettivamente, a $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ e $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. La differenza tra le concentrazioni di valle al mattino e al pomeriggio o sera dei due regimi è stata inoltre osservata in volontari sani che sono stati valutati ad intervalli precisi di 8 o 12 ore.

I profili farmacocinetici del nelfinavir risultano simili quando il farmaco viene somministrato due volte al giorno e tre volte al giorno. Nei pazienti, l' AUC_{0-24} del nelfinavir con la somministrazione di 1250 mg due volte al giorno era di $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n=10) e con la somministrazione di 750 mg tre volte al giorno era di $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n=11). Durante tutta la durata della somministrazione per entrambi i regimi terapeutici, le concentrazioni di valle del farmaco risultano almeno venti volte maggiori del valore medio dell' IC_{95} . Non è stata stabilita la rilevanza clinica della correlazione dei risultati in vitro con la potenza del farmaco e la risposta terapeutica. Dopo la somministrazione di dosi singole si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nelfinavir maggiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose; questo fenomeno non è però stato osservato dopo la somministrazione di dosaggi multipli.

La biodisponibilità assoluta di VIRACEPT non è stata determinata.

Effetto del cibo sull'assorbimento orale

Il cibo aumenta l'esposizione a nelfinavir e riduce la variabilità farmacocinetica di nelfinavir rispetto allo stato di digiuno. In uno studio, volontari sani hanno ricevuto una dose singola di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg) in condizioni di digiuno o a stomaco pieno (tre pasti con differenti contenuti calorici e di grassi). In un secondo studio, volontari sani hanno ricevuto dosi singole di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg) in condizioni di digiuno o a stomaco pieno (due pasti con differente contenuto di grassi). I risultati dei due studi sono riassunti di seguito.

Aumento di AUC, C_{max} e T_{max} per nelfinavir preso a stomaco pieno rispetto a condizioni di digiuno in seguito all'assunzione di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg)

Numero di Kcal	% grassi	Numero di soggetti	Aumento AUC (volte)	Aumento C_{max} (volte)	Aumento T_{max} (ore)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

Aumento di AUC, C_{max} e T_{max} per nelfinavir dopo un pasto a basso contenuto di grassi (20%) o un pasto ad alto contenuto di grassi (50%) rispetto ad una condizione di digiuno in seguito all'assunzione di 1250 mg di VIRACEPT (5 compresse da 250 mg)

Numero di Kcal	% grassi	Numero di soggetti	Aumento AUC (volte)	Aumento C_{max} (volte)	Aumento T_{max} (ore)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

L'esposizione a nelfinavir aumenta con l'aumentare del contenuto calorico o di grassi dei pasti assunti con VIRACEPT.

Distribuzione: il nelfinavir nel siero ha un alto legame proteico ($\geq 98\%$). Sia negli animali che nell'uomo, i volumi di distribuzione stimati di 2-7 l/kg hanno superato la quantità totale d'acqua corporea, suggerendo un'ampia penetrazione del nelfinavir nei tessuti.

Metabolismo: studi *in vitro* hanno dimostrato che molteplici isoforme di citocromo P-450, inclusi CYP3A, CYP2C19/C9 e CYP2D6, sono responsabili del metabolismo del nelfinavir. Un metabolita ossidativo principale e parecchi metaboliti ossidativi secondari sono stati trovati nel plasma. Il metabolita ossidativo principale, M8 (*tert-butil* idrossi nelfinavir), ha un'attività antivirale *in vitro* uguale a quella del farmaco di origine e la sua formazione è catalizzata dal citocromo polimorfico CYP2C19. L'ulteriore degradazione di M8 sembra essere catalizzata da CYP3A4. In soggetti con attività normale del CYP2C19, i livelli plasmatici di questo metabolita sono circa il 25 % della concentrazione plasmatica totale correlata al nelfinavir. In pazienti con bassa attività del CYP2C19 o in pazienti che assumono in concomitanza forti inibitori del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5), si prevede che i livelli plasmatici di nelfinavir siano elevati mentre i livelli di *tert-butil* idrossi nelfinavir siano trascurabili o non misurabili.

Eliminazione: le stime della clearance orale dopo la somministrazione di dosi singole (24-35 l/h) e di dosi multiple (26-61 l/h) indicano che il nelfinavir mostra una biodisponibilità epatica medio-alta. L'emivita terminale nel plasma è stata mediamente da 3,5 a 5 ore. La maggior parte (87 %) di una dose orale di 750 mg contenente ^{14}C -nelfinavir è stata recuperata nelle feci; l'attività radioattiva fecale complessiva è data dal nelfinavir (22 %) e da numerosi metaboliti ossidativi (78 %). Solo l'1-2 % della dose si ritrova nell'urina, dove il nelfinavir non metabolizzato rappresenta la componente maggiore.

Farmacocinetica in popolazioni particolari:

Bambini:

Nei bambini tra i 2 ed i 13 anni di età, la clearance del nelfinavir somministrato per via orale è circa 2-3 volte più alta che negli adulti, con forte variabilità interindividuale. La somministrazione di VIRACEPT polvere orale o compresse rivestite con film, ad una dose di circa 25-30 mg/kg tre volte al giorno con il cibo, porta a concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario che sono simili a quelle raggiunte nei pazienti adulti sottoposti a trattamento con 750 mg tre volte al giorno.

La farmacocinetica di nelfinavir è stata valutata in 5 studi su pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 13 anni. I pazienti hanno ricevuto VIRACEPT tre volte al giorno o due volte al giorno con il cibo o con i pasti. I regimi posologici e i valori di AUC₂₄ associati sono riassunti di seguito.

Riassunto dell'AUC₂₄ allo stato stazionario di nelfinavir in studi su pazienti pediatrici

N. protocollo	Regime posologico ¹	N ²	Età	Cibo assunto con Viracept	AUC ₂₄ (mg.ora/l) Media aritmetica ± DS
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg TID	14	2-13 anni	Polvere con latte, latte artificiale, budino o acqua inclusi in un pasto leggero o compressa assunta con un pasto leggero	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg BID	6	3-11 anni	Con cibo	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg TID	4	2-9 mesi	Con latte	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg BID	12	2-9 mesi	Con latte	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg BID	10	6 settimane	Polvere con acqua, latte, latte artificiale, latte artificiale di soia, latte di soia o supplementi dietetici	44,1 ± 27,4
			1 settimana		45,8 ± 32,1

1 Dose specificata nel protocollo (intervallo di dose effettivo)

2 N: numero di soggetti con risultati farmacocinetici valutabili

I valori C_{trough} non sono presentati in questa tabella perché non sono disponibili per tutti gli studi

I dati farmacocinetici sono disponibili anche per 86 pazienti (di età compresa tra 2 e 12 anni) che hanno ricevuto VIRACEPT 25-35 mg/kg TID nello studio AG1343-556. I dati farmacocinetici dello studio AG1343-556 erano più variabili di quelli di altri studi condotti nella popolazione pediatrica; l'intervallo di confidenza al 95% per AUC₂₄ era compreso tra 9 e 121 mg.ora/l.

In generale, l'uso di VIRACEPT nella popolazione pediatrica è associato a un'esposizione altamente variabile al farmaco. Il motivo di questa elevata variabilità non è noto, ma può essere dovuto a un consumo di cibo incoostante nei pazienti pediatrici.

Anziani:

Non si hanno dati disponibili sugli anziani.

Alterata funzionalità epatica:

La farmacocinetica di nelfinavir dopo somministrazione di più dosi non è stata studiata in pazienti HIV-sieropositivi con insufficienza epatica.

La farmacocinetica di nelfinavir dopo somministrazione di una singola dose di 750 mg è stata studiata in pazienti con alterata funzionalità epatica e in volontari sani. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica (da classe A a classe C secondo Child-Turcotte) è stato osservato un aumento del 49 %-69 % dell'AUC di nelfinavir rispetto a quanto osservato nel gruppo dei volontari sani. Sulla base dei risultati di questo studio non è possibile dare delle raccomandazioni specifiche riguardanti le dosi di nelfinavir da utilizzare.

Un secondo studio ha valutato la farmacocinetica allo stato stazionario di nelfinavir (1250 mg due volte al giorno per 2 settimane) in soggetti adulti HIV-sieronegativi con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh A; n=6) o moderata (Child-Pugh B; n=6). Rispetto ai soggetti di controllo con funzionalità epatica normale, AUC e C_{max} di nelfinavir non erano significativamente diversi nei

soggetti con insufficienza lieve ma erano maggiori, rispettivamente del 62% e del 22%, nei soggetti con insufficienza epatica moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi *in vitro*, canali di potassio (hERG) derivati da cloni di cellule cardiache umane sono stati inibiti da alte concentrazioni di nelfinavir e del suo metabolita attivo M8. I canali di potassio hERG sono stati inibiti al 20 % in presenza di concentrazioni di nelfinavir e di M8 che sono, rispettivamente, circa quattro-cinque volte e settanta volte superiori rispetto ai valori medi dei livelli terapeutici di farmaco libero nell'uomo. All'opposto, con dosaggi simili non è stato osservato nessun effetto che suggerisca prolungamento dell'intervallo Q-T dell'ECG nei cani o negli isolati di tessuto cardiaco. La rilevanza clinica di questi dati *in vitro* rimane sconosciuta. Comunque, basandosi su dati di altri prodotti noti per provocare un prolungamento dell'intervallo Q-T, un blocco dell'attività dei canali di potassio hERG superiore al 20 % potrebbe essere clinicamente rilevante. Perciò, il potenziale effetto di prolungamento del Q-T deve essere tenuto in considerazione in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

Tossicità acuta e cronica: studi sulla tossicità orale acuta e cronica sono stati condotti sui topo (500 mg/kg/die), sul ratto (fino a 1.000 mg/kg/die) e sulla scimmia (fino a 800 mg/kg/die). Nei ratti si sono riscontrati un aumentato peso del fegato e ipertrofia dose-dipendente del follicolo tiroideo. Nelle scimmie si sono osservati dimagrimento e declino fisico generale, unitamente a segni di tossicità gastrointestinale generale.

Mutagenicità: studi *in vitro* e *in vivo* con e senza attivazione metabolica hanno dimostrato che il nelfinavir non ha alcuna attività mutagena o genotossica.

Carcinogenesi: nei topi e nei ratti sono stati condotti studi di carcinogenesi orale della durata di due anni con nelfinavir mescolato. Nei topi, dopo somministrazione di dosi fino a 1000 mg/kg/die non si è avuta alcuna evidenza di effetto oncogenico. Nei ratti, dopo somministrazione di 1000 mg/kg/die si è avuta una maggiore incidenza, rispetto ai controlli, di adenomi e carcinomi del follicolo tiroideo. L'esposizione sistemica è risultata 3-4 volte maggiore di quella ottenuta con le dosi terapeutiche raccomandate per l'uomo. Dopo somministrazione di 300 mg/kg/die si è avuta una maggiore incidenza di adenomi del follicolo tiroideo. Il trattamento cronico con nelfinavir ha dimostrato nei ratti di produrre effetti compatibili con una induzione enzimatica, responsabile dello sviluppo della neoplasia tiroidea nei ratti ma non nell'uomo. La rilevanza di questi dati indica come sia improbabile che nelfinavir possa essere carcinogenico nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo della compressa:

Calcio silicato,
Croscopovidone,
Magnesio stearato,
Indigotina (E132) come polvere.

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa,
Glicerolo triacetato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di VIRACEPT vengono fornite in flaconi di plastica HDPE contenenti 270 o 300 compresse, con chiusure a prova di bambino in HDPE, dotate di rivestimento in polietilene. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 gennaio 1998
Data dell'ultimo rinnovo: 23 gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. TITOLARE (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

VIRACEPT 50 mg/g polvere orale

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

VIRACEPT 250 mg compresse rivestite con film:

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 1, datata 30 luglio 2007, del RMP incluso nel Modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con le linee guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

- su richiesta dell'Agencia Europea dei Medicinali.

PSUR: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR annualmente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

TESTO DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viracept 50 mg/g polvere orale
Nelfinavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Il flacone contiene 144 g di polvere orale. Ogni grammo di polvere orale contiene nelfinavir mesilato, corrispondente a 50 mg di nelfinavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche l'edulcorante aspartame (E951), saccarosio palmitato, potassio, aromi naturali ed artificiali e altri componenti. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

144 g polvere orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Il prodotto non deve essere ricostituito nel flacone

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Conservare nel contenitore originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/054/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

viracent 50 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

TESTO ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viracept 50 mg/g polvere orale
Nelfinavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni grammo di polvere orale contiene 50 mg di nelfinavir (come nelfinavir mesitato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche E951, saccarosio palmitato, potassio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

144 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Il prodotto non deve essere ricostituito nel flacone

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C
Conservare nel contenitore originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

'Logo'

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/054/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viracept 250 mg compresse rivestite con film
Nelfinavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 292,25 mg di nelfinavir mesilato, equivalenti a 250 mg di nelfinavir come base libera.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche il colorante indigotina (E132) e altri componenti.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

270 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Conservare nel contenitore originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/054/004

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

viracept 250 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

TESTO ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viracept 250 mg compresse rivestite con film
Nelfinavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di nelfinavir (come nelfinavir mesilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

270 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(L) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Conservare nel contenitore originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

'Logo'

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/054/004

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viracept 250 mg compresse rivestite con film
Nelfinavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 292,25 mg di nelfinavir mesilato, equivalenti a 250 mg di nelfinavir come base libera.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche il colorante indigotina (E132) e altri componenti.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

300 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Conservare nel contenitore originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/054/005

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

viracept 250 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viracept 250 mg compresse rivestite con film
Nelfinavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di nelfinavir (come nelfinavir mesilato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

300 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(L) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Conservare nel contenitore originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

'Logo'

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/054/005

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

VIRACEPT 50 mg/g polvere orale Nelfinavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati diventa grave o preoccupante, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viracept e a che cosa serve
2. Prima di prendere Viracept
3. Come prendere Viracept
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viracept
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRACEPT E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Viracept

Viracept contiene un medicinale chiamato nelfinavir, che è un 'inibitore della proteasi'. Questo appartiene a un gruppo di medicinali chiamati 'antiretrovirali'.

A che cosa serve Viracept

Viracept viene usato con altri medicinali 'antiretrovirali' per:

- Agire contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Aiuta a ridurre il numero di particelle di HIV nel sangue.
- Aumentare il numero di alcune cellule nel sangue che aiutano a combattere l'infezione. Queste cellule sono chiamate globuli bianchi CD4. Il loro numero è particolarmente ridotto quando si ha l'infezione da HIV. Questo porta a un rischio maggiore di contrarre molti tipi di infezioni.

Viracept non è una cura per l'infezione da HIV. Lei può continuare a contrarre infezioni o altre malattie a causa dell'HIV. Il trattamento con Viracept non le impedisce di trasmettere l'HIV ad altri attraverso il contatto sessuale o col sangue. Pertanto, deve continuare a osservare precauzioni appropriate per evitare di trasmettere il virus ad altri anche mentre prende Viracept.

2. PRIMA DI PRENDERE VIRACEPT

Non prenda Viracept se:

- è allergico al nelfinavir o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6 'Altre informazioni').
- sta assumendo uno dei medicinali elencati nella prima parte del paragrafo 2 'Assunzione di Viracept con altri medicinali', 'Non prenda Viracept'.

Non prenda Viracept se una qualsiasi delle suddette situazioni si applica al suo caso.

Faccia particolare attenzione con Viracept

Consulti con il medico o il farmacista prima di prendere Viracept se:

- ha problemi ai reni.
- ha livelli elevati di zucchero nel sangue (diabete).
- ha una rara malattia familiare del sangue detta ‘emofilia’.
- ha una malattia del fegato causata dall'epatite B o C. Il medico potrebbe voler eseguire esami del sangue periodici.

Se una delle suddette situazioni si applica al suo caso, o se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viracept.

Pazienti con malattia epatica

I pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali sono a maggior rischio di sviluppare eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato e può essere necessario eseguire esami del sangue per controllare la funzionalità epatica. Se ha una storia di malattia epatica, ne parli al medico.

Grasso corporeo

La terapia antiretrovirale di associazione può causare alterazioni della forma del corpo dovute a modifiche nella distribuzione del grasso. Queste ultime possono includere la perdita del grasso dalle gambe, dalle braccia e dal viso, l'aumento del grasso addominale (pancia) e in altri organi interni, l'ingrossamento della mammella e l'accumulo di grasso dietro al collo ('gooba di bufalo'). Le cause di queste condizioni e i loro effetti a lungo termine sulla salute non sono attualmente noti. Si rivolga al medico se nota cambiamenti nel grasso corporeo.

Segni di infezioni precedenti

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV e con una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, ne informi immediatamente il medico.

Malattia dell'osso (osteonecrosi)

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Assunzione di Viracept con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistati senza prescrizione medica e i preparati a base di erbe. Questo perché Viracept può interferire con il meccanismo d'azione di altri medicinali. Allo stesso modo qualche altro medicinale può interferire con il meccanismo d'azione di Viracept.

Non prenda Viracept e informi il medico o il farmacista se prende uno qualsiasi di questi medicinali:

- medicinali derivati dall'ergot, quali cabergolina, ergotamina o lisuride (per la malattia di Parkinson o per l'emicrania)
- preparati a base di erbe contenenti erba di S. Giovanni (per la depressione o il miglioramento dell'umore)
- rifampicina (per la tubercolosi (TB))
- terfenadina o astemizolo (per l'allergia)
- pimozide (utilizzato per i problemi di salute mentale)
- amiodarone o chinidina (per il battito cardiaco irregolare)
- fenobarbital o carbamazepina (per le convulsioni o l'epilessia)

- triazolam o midazolam, assunti per bocca (per l'ansia e per aiutare a dormire)
- cisapride (per i bruciori di stomaco o problemi all'apparato digerente)
- omeprazolo (per le ulcere nello stomaco o nell'intestino)
- alfuzosina (per l'iperplasia prostatica benigna (BPH))
- sildenafil (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)).
- simvastatina o lovastatina (per ridurre il colesterolo nel sangue)

Non prenda Viracept e informi il medico o il farmacista se una di queste condizioni si applica al suo caso. Se ha dubbi, ne parli con il medico o il farmacista prima di prendere Viracept.

Informi il medico o il farmacista se prende uno qualsiasi di questi medicinali:

- qualsiasi altro medicinale per l'infezione da HIV, quali ritonavir, indinavir, saquinavir e delavirdina, amprenavir, efavirenz o nevirapina.
- contraccettivi orali (la pillola). Viracept può interrompere l'effetto della pillola, quindi dovrà usare altri metodi contraccettivi (ad esempio preservativi) mentre prende Viracept.
- calcio-antagonisti, quali bepridil (per i problemi di cuore).
- medicinali immunosoppressori, quali tacrolimus o ciclosporina
- medicinali che riducono l'acido nello stomaco, quale lansoprazolo
- fluticasone (per il raffreddore da fieno)
- fenitoina (per le convulsioni o l'epilessia)
- metadone (per la dipendenza da droghe)
- sildenafil (per ottenere o mantenere un'erezione)
- tadalafil (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), o per ottenere o mantenere un'erezione)
- vardenafil (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), o per ottenere o mantenere un'erezione)
- ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo (per le infezioni fungine)
- rifabutina, eritromicina o claritromicina (per le infezioni batteriche)
- midazolam per iniezione o diazepam (per l'ansia o per aiutare a dormire)
- fluoxetina, paroxetina, imipramina, amitriptina o trazodone (per la depressione).
- atorvastatina o altre statine (per ridurre il colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (per asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO))
- warfarin (per ridurre il rischio delle formazioni di coaguli)
- colchicina (per le riaccerbazioni della gotta o per la febbre Mediterranea)
- bosentan (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH))

Se una di queste condizioni si applica al suo caso, o se ha dubbi, ne parli con il medico o il farmacista prima di prendere Viracept.

Assunzione di Viracept con cibi e bevande

Prenda Viracept con un pasto per aiutare l'organismo a trarre il massimo beneficio dal medicinale.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

- Si consiglia di consultare il medico prima di prendere Viracept se è in gravidanza o se sta programmando una gravidanza.
- Non allatti al seno mentre prende Viracept perché l'HIV può essere trasmesso al bambino.
- Viracept può interrompere l'effetto dei contraccettivi orali (la pillola), pertanto dovrà usare altri metodi di contraccezione (ad esempio preservativi) mentre prende Viracept.
- Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Viracept influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Viracept

- Questo medicinale contiene saccarosio, che è un tipo di zucchero. Se le è stata diagnosticata un'incapacità di tollerare o digerire alcuni zuccheri (intolleranza ad alcuni zuccheri), si consulti con il medico prima di prendere questo medicinale. Ciascuna dose contiene fino a 5,9 milligrammi di saccarosio, che devono essere tenuti in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito.
- Questo medicinale contiene aspartame, che è una fonte di fenilalanina. Questa può essere dannosa per chi soffre di fenilchetonuria.
- Questo medicinale è essenzialmente 'privo di potassio' perché contiene meno di 1 mmol (39 milligrammi) di potassio per dose.

Se una di queste condizioni si applica al suo caso, o se ha dubbi, ne parli con il medico o il farmacista prima di prendere Viracept.

3. COME PRENDERE VIRACEPT

Prenda sempre Viracept seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. Le dosi abituali sono descritte di seguito. Segua attentamente le istruzioni per trarre completo beneficio da Viracept.

Viracept polvere è indicato per le persone che non sono in grado di ingerire compresse. Viracept compresse in genere è raccomandato per gli adulti o i ragazzi più grandi. Per i bambini più giovani, in grado di ingerire le compresse, Viracept compresse può essere assunto al posto della polvere orale. Se desidera prendere le compresse invece della polvere, veda il Foglio Illustrativo per Viracept 250 mg compresse.

Come preparare Viracept

La confezione del medicinale contiene due misurini:

- Misurino bianco da 1 grammo (1 g)
- Misurino blu da 5 grammi (5 g)

Riempia un misurino di polvere. Può usare l'impugnatura del secondo misurino per togliere la polvere in eccesso e livellare il misurino (vedere la figura sottostante).



- Può miscelare la polvere con una piccola quantità di acqua, latte, latte artificiale, latte artificiale di soia, latte di soia, supplementi dietetici o budino.
- Se miscela la polvere, ma non la prende immediatamente, la può conservare fino a 6 ore nel frigorifero.
- Non misceli la polvere con succo d'arancia, succo di mela o altri liquidi o cibi acidi. Questo per evitare che il medicinale assuma un sapore amaro.
- Non aggiunga il liquido alla polvere nel contenitore originale.

Come prendere questo medicinale

- **Prenda Viracept con un pasto per aiutare l'organismo a trarre il massimo beneficio dal medicinale.**
- Prenda tutta la miscela preparata ogni volta, per essere sicuro di prendere la quantità esatta di medicinale.
- Prenda tutte le dosi all'ora esatta ogni giorno, per ottenere l'effetto migliore dal medicinale.
- Non smetta di prendere questo medicinale senza essersi prima consultato con il medico.

Quanto medicinale prendere

Adulti e bambini oltre i 13 anni di età

Viracept polvere può essere assunto due o tre volte al giorno con un pasto. La Tabella 1 seguente mostra le dosi abituali.

Tabella 1

Dose che deve essere assunta dagli adulti e dai ragazzi oltre i 13 anni di età			
<u>Frequenza di assunzione</u>	<u>Numero di misurini</u>		<u>Quantità che assume ogni volta (in grammi)</u>
	<u>Misurini blu</u> (5 g)	<u>Misurini bianchi</u> (1 g)	
Due volte al giorno	5	-	25 g
Tre volte al giorno	3	-	15 g

Bambini di età compresa tra 3 e 13 anni

Per i bambini di età compresa tra 3 e 13 anni, la dose raccomandata di Viracept polvere è basata sul peso corporeo. Il medicinale può essere somministrato al bambino due o tre volte al giorno con un pasto.

Le diverse modalità sono illustrate nelle due tabelle separate seguenti.

- **Tabella 2:** se si somministra il medicinale **due volte al giorno**, si forniranno 50-55 mg di nelfinavir ogni volta per ogni kg di peso corporeo.
- **Tabella 3:** se si somministra il medicinale **tre volte al giorno**, si forniranno 25-35 mg di nelfinavir ogni volta per ogni kg di peso corporeo.

Tabella 2

Dose da somministrare due volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni				
<u>Peso corporeo del bambino</u>	<u>Numero di misurini</u>			<u>Quantità da somministrare ogni volta (in grammi)</u>
	<u>Misurini blu</u> (5 g)		<u>Misurini bianchi</u> (1 g)	
da 7,5 a 8,5 kg	1	più	3	8 g
da 8,5 a 10,5 kg	2		-	10 g
da 10,5 a 12 kg	2	più	2	12 g
da 12 a 14 kg	2	più	4	14 g
da 14 a 16 kg	3	più	1	16 g
da 16 a 18 kg	3	più	3	18 g
da 18 a 22 kg	4	più	1	21 g
oltre 22 kg	5		-	25 g

Tabella 3

Dose da somministrare tre volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni				
<u>Peso corporeo del bambini</u>	<u>Numero di misurini</u>			<u>Quantità da somministrare ogni volta (in grammi)</u>
	<u>Misurini blu (5 g)</u>		<u>Misurini bianchi (1 g)</u>	
da 7,5 a 8,5 kg	1			5 g
da 8,5 a 10,5 kg	1	più	1	6 g
da 10,5 a 12 kg	1	più	2	7 g
da 12 a 14 kg	1	più	3	8 g
da 14 a 16 kg	2			10 g
da 16 a 18 kg	2	più	1	11 g
da 18 a 22 kg	2	più	3	13 g
oltre 22 kg	3			15 g

Se prende più Viracept di quanto deve

Se prende più Viracept di quanto deve, consulti immediatamente il medico o il farmacista o si rivolga al più vicino pronto soccorso portando con sé il medicinale. Tra gli altri sintomi, dosi molto elevate di Viracept potrebbero causare problemi al ritmo cardiaco.

Se dimentica di prendere Viracept

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda.

- Tuttavia, se è quasi il momento di prendere la dose successiva, salti la dose dimenticata.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Viracept

Non smetta di prendere questo medicinale senza essersi prima consultato con il medico. Prenda tutte le dosi all'ora esatta ogni giorno per ottenere l'effetto migliore dal medicinale.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viracept può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Reazioni allergiche.** I segni possono comprendere difficoltà di respirazione, febbre, prurito, gonfiore del volto ed eruzioni cutanee che a volte possono formare vescicole.
- **Aumento del sanguinamento se soffre di emofilia.** Se soffre di emofilia di tipo A o B, in rari casi il sanguinamento potrebbe aumentare.
- **Malattia dell'osso (osteonecrosi).** I segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue alle ossa).
- **Infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi.

Se nota qualsiasi sintomo di infezione, informi il medico immediatamente.

Altri possibili effetti indesiderati che deve riferire al medico

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati riportati in questo elenco, o se nota altri effetti indesiderati non inclusi in questo foglio, informi il medico.

Molto comuni (si verificano in più di 1 persona su 10):

- diarrea.

Comuni (si verificano in meno di 1 persona su 10):

- eruzione cutanea.
- flatulenza (gas intestinali).
- senso di malessere.
- diminuzione del numero di un particolare tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutrofili).
- anomalie nei risultati degli esami del sangue che misurano la funzionalità del fegato e dei muscoli.

Non comuni (si verificano in meno di 1 persona su 100):

- senso di malessere.
- infiammazione del pancreas. I segni comprendono dolori gravi allo stomaco che si diffondono alla schiena.
- la terapia antiretrovirale di associazione può causare alterazioni della forma del corpo dovute a modifiche nella distribuzione del grasso. Queste ultime comprendono la perdita del grasso sotto la cute delle gambe, delle braccia e del viso, l'aumento del grasso addominale (pancia), l'ingrossamento della mammella e l'accumulo di grasso dietro al collo. Le cause e gli effetti a lungo termine di queste condizioni non sono attualmente noti.

Rari (si verificano in meno di 1 persona su 1000):

- ingiallimento della pelle o degli occhi. Questo può essere un segno di problemi al fegato, quali epatite o ittero.
- una grave forma di eruzione cutanea (eritema multiforme).
- gonfiore della pancia (addome).
- livelli elevati di zuccheri nel sangue (diabete) o peggioramento del diabete.
- sono stati segnalati raramente dolore, dolore alla pressione o debolezza muscolare, in particolare con la terapia antiretrovirale combinata comprendente inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rare occasioni questi disturbi muscolari sono risultati gravi e hanno portato a degenerazione muscolare (rabdomiolisi).

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati:

- la terapia antiretrovirale di associazione può anche causare aumento dell'acido lattico e degli zuccheri nel sangue, iperlipidemia (aumento dei grassi nel sangue) e resistenza all'insulina.
- diminuzione del numero di globuli rossi (anemia).
- malattia dei polmoni (polmonite).
- casi di diabete mellito o aumento dei livelli di zuccheri nel sangue sono stati segnalati in pazienti sottoposti a questo trattamento o trattati con un altro inibitore della proteasi.

Effetti indesiderati nei bambini

Circa 400 bambini (di età compresa tra 0 e 13 anni) hanno ricevuto Viracept in studi clinici. Gli effetti indesiderati osservati nei bambini sono simili a quelli osservati negli adulti. L'effetto indesiderato più comunemente riportato nei bambini è la diarrea. Gli effetti indesiderati solo raramente hanno portato all'interruzione del trattamento con Viracept.

5. COME CONSERVARE VIRACEPT

- Tenere Viracept fuori della portata e della vista dei bambini.
- Non usi Viracept dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone.
- Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
- Conservare nel contenitore originale.
- La soluzione miscelata può essere conservata per un massimo di 6 ore in frigorifero.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viracept

- Il principio attivo di Viracept è nelfinavir. Ogni grammo di polvere orale contiene una quantità di nelfinavir mescolato corrispondente a 50 mg di nelfinavir.
- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, maltodestrina, potassio fosfato bibasico, crospovidone, idrossipropilmetilcellulosa, aspartame (E951), saccarosio palmitato ed aromi naturali e artificiali.

Descrizione dell'aspetto di Viracept e contenuto della confezione

Viracept 50 mg/g polvere orale è una polvere da bianca a biancastra. Viene fornito in flaconi di plastica con tappi di plastica a prova di bambino. Ciascun flacone contiene 14 grammi di polvere ed è fornito con un misurino da 1 grammo (bianco) e un misurino da 5 grammi (blu).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su Viracept, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tel/Fax: +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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

VIRACEPT 250 mg compresse rivestite con film Nelfinavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati diventa grave o preoccupante, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Viracept e a che cosa serve
2. Prima di prendere Viracept
3. Come prendere Viracept
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viracept
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VIRACEPT E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Viracept

Viracept contiene un medicinale chiamato nelfinavir, che è un 'inibitore della proteasi'. Questo appartiene a un gruppo di medicinali chiamati 'antiretrovirali'.

A che cosa serve Viracept

Viracept viene usato con altri medicinali 'antiretrovirali' per:

- Agire contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Aiuta a ridurre il numero di particelle di HIV nel sangue.
- Aumentare il numero di alcune cellule nel sangue che aiutano a combattere l'infezione. Queste cellule sono chiamate globuli bianchi CD4. Il loro numero è particolarmente ridotto quando si ha l'infezione da HIV. Questo porta a un rischio maggiore di contrarre molti tipi di infezioni.

Viracept non è una cura per l'infezione da HIV. Lei può continuare a contrarre infezioni o altre malattie a causa dell'HIV. Il trattamento con Viracept non le impedisce di trasmettere l'HIV ad altri attraverso il contatto sessuale o col sangue. Pertanto, deve continuare a osservare precauzioni appropriate per evitare di trasmettere il virus ad altri anche mentre prende Viracept.

2. PRIMA DI PRENDERE VIRACEPT

Non prenda Viracept se:

- è allergico al nelfinavir o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6 'Altre informazioni').
- sta assumendo uno dei medicinali elencati nella prima parte del paragrafo 2 'Assunzione di Viracept con altri medicinali', 'Non prenda Viracept'.

Non prenda Viracept se una qualsiasi delle suddette situazioni si applica al suo caso.

Faccia particolare attenzione con Viracept

Consulti con il medico o il farmacista prima di prendere Viracept se:

- ha problemi ai reni.
- ha livelli elevati di zucchero nel sangue (diabete).
- ha una rara malattia familiare del sangue detta ‘emofilia’.
- ha una malattia del fegato causata dall'epatite B o C. Il medico potrebbe voler eseguire esami del sangue periodici.

Se una delle suddette situazioni si applica al suo caso, o se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viracept.

Pazienti con malattia epatica

I pazienti con epatite cronica B o C trattati con agenti antiretrovirali sono a maggior rischio di sviluppare eventi avversi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato e può essere necessario eseguire esami del sangue per controllare la funzionalità epatica. Se ha una storia di malattia epatica, ne parli al medico.

Grasso corporeo

La terapia antiretrovirale di associazione può causare alterazioni della forma del corpo dovute a modifiche nella distribuzione del grasso. Queste ultime possono includere la perdita del grasso dalle gambe, dalle braccia e dal viso, l'aumento del grasso addominale (pancia) e in altri organi interni, l'ingrossamento della mammella e l'accumulo di grasso dietro al collo ('gooba di bufalo'). Le cause di queste condizioni e i loro effetti a lungo termine sulla salute non sono attualmente noti. Si rivolga al medico se nota cambiamenti nel grasso corporeo.

Segni di infezioni precedenti

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV e con una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, ne informi immediatamente il medico. **Malattia dell'osso (osteonecrosi)**

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Assunzione di Viracept con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistati senza prescrizione medica e i preparati a base di erbe. Questo perché Viracept può interferire con il meccanismo d'azione di altri medicinali. Allo stesso modo qualche altro medicinale può interferire con il meccanismo d'azione di Viracept.

Non prenda Viracept e informi il medico o il farmacista se prende uno qualsiasi di questi medicinali:

- medicinali derivati dall'ergot, quali cabergolina, ergotamina o lisuride (per la malattia di Parkinson o per l'emicrania).
- preparati a base di erbe contenenti erba di S. Giovanni (per la depressione o il miglioramento dell'umore).
- rifampicina (per la tubercolosi (TB))
- terfenadina o astemizolo (per l'allergia)
- pimozide (utilizzato per i problemi di salute mentale)
- amiodarone o chinidina (per il battito cardiaco irregolare)
- fenobarbital o carbamazepina (per le convulsioni o l'epilessia)

- triazolam o midazolam, assunti per bocca (per l'ansia e per aiutare a dormire)
- cisapride (per i bruciori di stomaco o problemi all'apparato digerente)
- omeprazolo (per le ulcere nello stomaco o nell'intestino)
- Alfuzosina (per l'iperplasia prostatica benigna (BPH))
- Sildenafil (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)).
- simvastatina o lovastatina (per ridurre il colesterolo nel sangue)

Non prenda Viracept e informi il medico o il farmacista se una di queste condizioni si applica al suo caso. Se ha dubbi, ne parli con il medico o il farmacista prima di prendere Viracept.

Informi il medico o il farmacista se prende uno qualsiasi di questi medicinali:

- qualsiasi altro medicinale per l'infezione da HIV, quali ritonavir, indinavir, saquinavir e delavirdina, amprenavir, efavirenz o nevirapina.
- contraccettivi orali (la pillola). Viracept può interrompere l'effetto della pillola, quindi dovrà usare altri metodi contraccettivi (ad esempio preservativi) mentre prende Viracept.
- calcio-antagonisti, quali bepridil (per i problemi di cuore).
- medicinali immunosoppressori, quali tacrolimus o ciclosporina
- medicinali che riducono l'acido nello stomaco, quale lansoprazolo
- fluticasone (per il raffreddore da fieno)
- fenitoina (per le convulsioni o l'epilessia)
- metadone (per la dipendenza da droghe)
- sildenafil (per ottenere o mantenere un'erezione)
- tadalafil (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), o per ottenere o mantenere un'erezione)
- vardenafil (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), o per ottenere o mantenere un'erezione)
- ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo (per le infezioni fungine)
- rifabutina, eritromicina o claritromicina (per le infezioni batteriche)
- midazolam per iniezione o diazepam (per l'ansia o per aiutare a dormire)
- fluoxetina, paroxetina, imipramina, amitriptina o trazodone (per la depressione).
- atorvastatina o altre statine (per ridurre il colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (per asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO))
- warfarin (per ridurre il rischio delle formazioni di coaguli)
- colchicina (per le riaccerbazioni della gotta o per la febbre Mediterranea)
- bosentan (per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH))

Se una di queste condizioni si applica al suo caso, o se ha dubbi, ne parli con il medico o il farmacista prima di prendere Viracept.

Assunzione di Viracept con cibi e bevande

Prenda Viracept con un pasto per aiutare l'organismo a trarre il massimo beneficio dal medicinale.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

- Si consulti con il medico prima di prendere Viracept se è in gravidanza o se sta programmando una gravidanza.
- Non allatti al seno mentre prende Viracept perché l'HIV può essere trasmesso al bambino.
- Viracept può interrompere l'effetto dei contraccettivi orali (la pillola), pertanto dovrà usare altri metodi di contraccezione (ad esempio preservativi) mentre prende Viracept.
- Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Viracept influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. COME PRENDERE VIRACEPT

Prenda sempre Viracept seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. Le dosi abituali sono descritte di seguito. Segua attentamente le istruzioni per trarre completo beneficio da Viracept.

Viracept compresse va assunto per bocca. Le compresse devono essere deglutite intere e assunte con un pasto. Gli adulti o i bambini che non sono in grado di ingerire le compresse, possono mettere le compresse di Viracept in acqua ed assumerle come segue:

- Mettere le compresse in mezza tazza d'acqua e mescolare con un cucchiaino.
- Una volta che la compressa si è dispersa, mescolare completamente il liquido torbido bluastrò ed assumere immediatamente.
- Sciacquare il bicchiere con mezza tazza d'acqua e deglutire il risciacquo per garantire che venga assunta l'intera dose.

Si raccomanda di non assumere VIRACEPT con cibi o succhi acidi (ad esempio succo d'arancia, succo di mela o mela grattugiata), perché insieme possono avere un gusto amaro.

Alternativamente, si può prendere Viracept 50 mg/g polvere orale. Se desidera prendere la polvere invece delle compresse, veda il Foglio illustrativo di Viracept 50 mg/g polvere orale.

Come prendere questo medicinale

- **Prenda Viracept con un pasto per aiutare l'organismo a trarre il massimo beneficio dal medicinale.**
- Prenda tutte le dosi all'ora esatta ogni giorno per ottenere l'effetto migliore dal medicinale.
- Non smetta di prendere questo medicinale senza essersi prima consultato con il medico.

Quanto medicinale prendere

Adulti e bambini oltre i 13 anni di età

Viracept compresse può essere assunto due o tre volte al giorno con un pasto. Nella Tabella 1 sono riportate le dosi abituali.

Tabella 1

Dose che deve essere assunta dagli adulti e dai bambini oltre i 13 anni di età		
Frequenza di assunzione	Numero di compresse	Quantità che assume ogni volta (in milligrammi)
Due volte al giorno	5	1250 mg
Tre volte al giorno	3	750 mg

Bambini di età compresa tra 3 e 13 anni

Per i bambini di età compresa tra 3 e 13 anni, la dose raccomandata di Viracept compresse è basata sul peso corporeo. Monitorare con attenzione l'aumento di peso del bambino per assicurare che sia assunta l'appropriata dose giornaliera totale.

- Se il bambino pesa 18 kg o più, si possono somministrare le compresse due o tre volte al giorno.
- Se il bambino pesa 18 kg o meno, si possono somministrare le compresse tre volte al giorno.

Le diverse modalità sono illustrate nelle due tabelle separate seguenti.

- **Tabella 2:** se si somministra il medicinale **due volte al giorno** (per bambini che pesano 18 kg o più), si forniranno 50-55 mg di nelfinavir ogni volta per ogni kg di peso corporeo.

- **Tabella 3:** se si somministra il medicinale **tre volte al giorno**, si forniranno 25-35 mg di nelfinavir ogni volta per ogni kg di peso corporeo, **ad eccezione dei bambini che pesano da 10,5 a 12 kg, da 12 a 14 kg e da 18 a 22 kg**. A questi bambini sarà somministrato un numero diverso di compresse ad ogni pasto. La tabella mostra inoltre il numero totale di compresse di Viracept raccomandato che sarà somministrato ai bambini ogni giorno sulla base del loro peso.

Tabella 2

Dose da somministrare due volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni che pesano più di 18 kg	
Peso corporeo del bambino	Numero di compresse
da 18 a 22 kg	4
oltre 22 kg	5

Tabella 3

Dose da somministrare tre volte al giorno a bambini di età compresa tra 3 e 13 anni che pesano più di 7,5 kg				
Peso corporeo del bambino	Numero di compresse raccomandate somministrate ad ogni pasto			Numero di compresse totali al giorno
	Numero di compresse a colazione	Numero di compresse a pranzo	Numero di compresse a cena	
da 7,5 a 8,5 kg	1	1	1	3
da 8,5 a 10,5 kg	1	1	1	3
da 10,5 a 12 kg*	2	1		4
da 12 a 14 kg*	2	1	2	5
da 14 a 16 kg	2	2	2	6
da 16 a 18 kg	2	2	2	6
da 18 a 22 kg*	3	2	2	7
oltre 22 kg	3	3	3	9

*Ai bambini di queste fasce di peso sarà somministrato un numero non uguale di compresse durante il giorno. Il medico deve monitorare la carica virale HIV ed il numero di globuli bianchi CD4 nel sangue del bambino per assicurare che il trattamento funzioni al meglio.

E' molto importante che sia assunto ad ogni dose il corretto numero di compresse. Si deve monitorare il bambino per assicurarsi che il numero raccomandato di compresse, per ogni fascia di peso, sia assunto ad ogni dose con i pasti.

Se prende più Viracept di quanto deve

Se prende più Viracept di quanto deve, consulti immediatamente il medico o il farmacista o si rivolga al più vicino pronto soccorso portando con sé il medicinale. Tra gli altri sintomi, dosi molto elevate di Viracept potrebbero causare problemi al ritmo cardiaco.

Se dimentica di prendere Viracept

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda.

- Tuttavia, se è quasi il momento di prendere la dose successiva, salti la dose dimenticata.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Viracept

Non smetta di prendere questo medicinale senza essersi prima consultato con il medico. Prenda tutte le dosi all'ora esatta ogni giorno per ottenere l'effetto migliore dal medicinale.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Viracept può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati..

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Reazioni allergiche.** I segni possono comprendere difficoltà di respirazione, febbre, prurito, gonfiore del volto ed eruzioni cutanee che a volte possono formare vescicole.
- **Aumento del sanguinamento se soffre di emofilia.** Se soffre di emofilia di tipo A o B, in rari casi il sanguinamento potrebbe aumentare.
- **Malattia dell'osso (osteonecrosi).** I segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue alle ossa).
- **Infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi.

Se nota qualsiasi sintomo di infezione, informi il medico immediatamente.

Altri possibili effetti indesiderati che deve riferire al medico

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati riportati in questo elenco, o se nota altri effetti indesiderati non inclusi in questo foglio, informi il medico.

Molto comuni (si verificano in più di 1 persona su 10)

- diarrea.

Comuni (si verificano in meno di 1 persona su 10):

- eruzione cutanea.
- flatulenza (gas intestinali).
- senso di malessere.
- diminuzione del numero di un particolare tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutrofili).
- anomalie nei risultati degli esami del sangue che misurano la funzionalità del fegato o dei muscoli.

Non comuni (si verificano in meno di 1 persona su 100):

- senso di malessere.
- infiammazione del pancreas. I segni comprendono dolori gravi allo stomaco che si diffondono alla schiena.
- la terapia antiretrovirale di associazione può causare alterazioni della forma del corpo dovute a modifiche nella distribuzione del grasso. Queste ultime comprendono la perdita del grasso sotto la cute delle gambe, delle braccia e del viso, l'aumento del grasso addominale (pancia), l'ingrossamento della mammella e l'accumulo di grasso dietro al collo. Le cause e gli effetti a lungo termine di queste condizioni non sono attualmente noti.

Rari (si verificano in meno di 1 persona su 1000):

- ingiallimento della pelle o degli occhi. Questo può essere un segno di problemi al fegato, quali epatite o ittero.
- una grave forma di eruzione cutanea (eritema multiforme).
- gonfiore della pancia (addome).
- livelli elevati di zuccheri nel sangue (diabete) o peggioramento del diabete.

- sono stati segnalati raramente dolore, dolore alla pressione o debolezza muscolare, in particolare con la terapia antiretrovirale combinata comprendente inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rare occasioni questi disturbi muscolari sono risultati gravi e hanno portato a degenerazione muscolare (rabbdomiolisi).

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati:

- la terapia antiretrovirale di associazione può anche causare aumento dell'acido lattico e degli zuccheri nel sangue, iperlipidemia (aumento dei grassi nel sangue) e resistenza all'insulina.
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia).
- malattia dei polmoni (polmonite).
- casi di diabete mellito o aumento dei livelli di zuccheri nel sangue sono stati segnalati in pazienti sottoposti a questo trattamento o trattati con un altro inibitore della proteasi.

Effetti indesiderati nei bambini

Circa 400 bambini (di età compresa tra 0 e 13 anni) hanno ricevuto Viracept in studi clinici. Gli effetti indesiderati osservati nei bambini sono simili a quelli osservati negli adulti. L'effetto indesiderato più comunemente riportato nei bambini è la diarrea. Gli effetti indesiderati solo raramente hanno portato all'interruzione del trattamento con Viracept.

5. COME CONSERVARE VIRACEPT

- Tenere Viracept fuori della portata e della vista dei bambini.
- Non usi Viracept dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone.
- Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
- Conservare nel contenitore originale.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Viracept

- Il principio attivo di Viracept è nelfinavir. Ciascuna compressa contiene a 250 mg di nelfinavir.
- Gli eccipienti sono calcio silicato, crospovidone, magnesio stearato, indigotina (E132) come polvere, ipromellosa e gliceroles triacetato.

Descrizione dell'aspetto di Viracept e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Viracept vengono fornite in flaconi di plastica con tappi di plastica a prova di bambino. Ogni flacone contiene 270 o 300 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su Viracept, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 465 0700

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Medicinale non più autorizzato