

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

VIRACEPT 50 mg/g pulver.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En boks inneholder 144 g pulver. Hvert gram pulver inneholder nelfinavirmesilat tilsvarende 50 mg nelfinavir.

Hjelpestoffer:

- Inneholder sukrosepalmitat: 10,0 mg per gram pulver. 10,0 mg sukrosepalmitat, som er en ester, tilsvarer i teorien maksimalt 5,9 mg sukrose ved fullstendig hydrolysing.
 - Inneholder aspartam (E951): 20,0 mg aspartam per gram pulver.
 - Inneholder kalium: 50,0 mg dikaliumfosfat tilsvarende 22,5 mg kalium per gram pulver.
- Se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver.

Hvitt til "off-white" amorft pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VIRACEPT er indisert til antiretroviral kombinasjonsbehandling hos voksne, ungdom og barn over 3 år som er smittet med humant immunsviktvirus (HIV-1).

Hos pasienter som tidligere er blitt behandlet med proteasehemmere (PIs) bør valget av nelfinavirbehandling baseres på individuell viral resistenstesting og behandlingserfaring.

Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med VIRACEPT bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

VIRACEPT administreres oralt og skal alltid inntas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Pasienter over 13 år: VIRACEPT 250 mg tabletter anbefales for voksne og store barn (se preparatomtalen for VIRACEPT 250 mg tabletter). Anbefalt dosering av VIRACEPT 50 mg/g pulver er **1250 mg to ganger daglig eller 750 mg tre ganger daglig** for pasienter som ikke kan benytte tablettene. Alle pasienter eldre enn 13 år bør ta **enten** 5 strøkne måleskjeer med vedlagte blå 5 g's måleskje to ganger daglig **eller** 3 strøkne måleskjeer med vedlagte blå 5 g's måleskje tre ganger daglig. Effekt av regimet med dosering to ganger daglig er evaluert opp mot regimet med dosering tre ganger daglig, hovedsakelig hos pasienter som er naive overfor proteasehemmere (se pkt. 5.1).

Pasienter fra 3 til 13 år: Anbefalt startdose for barn er **50-55 mg/kg to ganger daglig** eller **25-35 mg/kg kroppsvekt** per dose hvis man bruker regimet med dosering **tre ganger daglig**. For barn som er i stand til å svelge tabletter, kan VIRACEPT tabletter gis istedet for pulver (se preparatomtale for VIRACEPT tabletter).

Anbefalt dose av VIRACEPT pulver som skal gis **to ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år ved å benytte en kombinasjon av både vedlagte hvite 1 g's måleskje og blå 5 g's måleskje**, er vist i tabellen under. Legen bør råde pasienten til å måle ut en nøyaktig dose ved å bruke håndtaket på den ene skjeen til å skrape av overflødig pulver.

Dose som skal gis to ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år				
Pasientens vekt i kg	Blå måleskje 5 gram		Hvit måleskje 1 gram	Totalt antall gram pulver per dose
7,5 til 8,5 kg	1	pluss	3	8 g
8,5 til 10,5 kg	2		-	10 g
10,5 til 12 kg	2	pluss	2	12 g
12 til 14 kg	2	pluss	4	14 g
14 til 16 kg	3	pluss	1	16 g
16 til 18 kg	3	pluss	3	18 g
18 til 22 kg	4	pluss	1	21 g
over 22 kg	5		-	25 g

Anbefalt dose av VIRACEPT pulver som skal gis **tre ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år ved å benytte en kombinasjon av både vedlagte hvite 1 g's måleskje og blå 5 g's måleskje**, er vist i tabellen under. Legen bør råde pasienten til å måle ut en nøyaktig dose ved å bruke håndtaket på den ene skjeen til å skrape av overflødig pulver.

Dose som skal gis tre ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år				
Pasientens vekt i kg	Blå måleskje 5 gram		Hvit måleskje 1 gram	Totalt antall gram pulver per dose
7,5 til 8,5 kg	1			5 g
8,5 til 10,5 kg	1	pluss	1	6 g
10,5 til 12 kg	1	pluss	2	7 g
12 til 14 kg	1	pluss	3	8 g
14 til 16 kg	2			10 g
16 til 18 kg	2		1	11 g
18 til 22 kg	2	pluss	3	13 g
over 22 kg	3		-	15 g

Pulveret kan blandes med en liten mengde vann, melk, morsmelkerstatning, soyamelk eller soyabasert morsmelkerstatning, kosttillegg eller pudding. Når det er blandet, må hele innholdet svelges for å få fullstendig dose. Hvis blandingen ikke inntas umiddelbart, må den oppbevares kjølig, men ikke i mer enn 6 timer. Det anbefales ikke å bruke syreholdig mat eller juice (f. eks. appelsinjuice, eplejuice eller eplepuré) sammen med VIRACEPT, fordi kombinasjonen kan gi i en bitter smak. VIRACEPT pulver skal ikke blandes ut med vann i pulverboksen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon: Det finnes ingen data som gjelder spesielt for HIV-positive pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og man kan derfor ikke gi spesifikke anbefalinger for dosering (se pkt. 4.4). Nelfinavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. Det finnes ikke tilstrekkelig data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon, og man kan derfor ikke gi spesifikke anbefalinger for dosering (se pkt. 5.2). Det bør utvises forsiktighet når VIRACEPT gis til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Samtidig administrering av legemidler med smalt terapeutisk vindu, og som er substrater av CYP3A4 [f.eks. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kinidin, pimozid, triazolam, oralt administrert midazolam (forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5), ergotaminderivater, lovastatin og simvastatin, alfuzosin, og sildenafil brukt for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (ved bruk av sildenafil og andre PDE-5 hemmere til pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.5).

Potente indukere av CYP3A (f.eks. rifampicin, fenobarbital og karbamazepin) reduserer plasmakonsentrasjonen av nelfinavir.

Samtidig administrering med rifampicin er kontraindisert på grunn av redusert nelfinavireksponering. Legen bør ikke bruke potente CYP3A4-indusere i kombinasjon med Viracept, og bør vurdere bruk av alternativer når en pasient behandles med VIRACEPT (se pkt. 4.5).

Preparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) må ikke brukes under behandling med nelfinavir pga. risiko for redusert plasmakonsentrasjon og nedsatt klinisk effekt av nelfinavir (se pkt. 4.5).

VIRACEPT skal ikke administreres samtidig med omeprazol på grunn av en redusert eksponering av nelfinavir og dens aktive metabolitt M8 (tert-butyl hydroksynelfinavir). Dette kan medføre tap av virologisk respons og mulig resistens overfor VIRECEPT (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter bør informeres om at VIRACEPT ikke helbreder HIV-infeksjonen, og at de kan fortsette å utvikle infeksjoner eller andre sykdommer assosiert med HIV. De bør også informeres om at VIRACEPT ikke er vist å redusere risikoen for overføring av HIV-viruset gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (ART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Lever sykdom: Sikkerhet og effekt av nelfinavir er ikke dokumentert hos pasienter med betydelig underliggende leversykdom. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretrovirale midler i kombinasjon, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler i kombinasjon for hepatitt B eller C se også preparatomtalen for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverrelse av leversykdommen hos slike pasienter, bør man vurdere å avbryte eller seponere behandlingen. Bruk av nelfinavir hos pasienter med moderat leversvikt er ikke undersøkt. I fravær av slike studier bør det utvises forsiktighet, da det kan forekomme en økning av nelfinavirnivå og/eller økning av leverenzymmer. Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør ikke få kolkisin sammen med VIRACEPT.

Osteonekrose: Selv om det er flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos

pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør informeres om å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Nedsatt nyrefunksjon: Siden nelfinavir i høy grad er bundet til plasmaproteiner, er det lite sannsynlig at det vil bli signifikant fjernet ved hemodialyse eller peritoneal dialyse. Det er derfor ikke nødvendig med særlig forsiktighet eller dosejusteringer hos disse pasientene. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør ikke få kolkisin sammen med VIRACEPT.

Diabetes mellitus og hyperglykemi: Nye tilfeller av diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert hos pasienter som behandles med proteasehemmere. Noen av disse pasientene hadde alvorlig hyperglykemi, som i noen tilfeller var assosiert med ketoacidose. Mange pasienter hadde andre kompliserte sykdomsbilder, hvorav noen krevde behandling med midler som er forbundet med utvikling av diabetes eller hyperglykemi.

Pasienter med hemofili: Det har vært rapporter om økt blødning, inklusive spontane hematomer i huden og hemartros, hos pasienter med hemofili type A og B som behandles med proteasehemmere. Det ble gitt ytterligere faktor VIII til noen pasienter. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandling med proteasehemmere fortsatt eller gjenopptatt, hvis behandlingen var blitt seponert. En årsaks- sammenheng har vært foreslått, selv om virkningsmekanismen ikke har vært belyst. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på risikoen for økt blødning.

Lipodystrofi: Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler har vært forbundet med redistribusjon av kroppsfett (ervert lipodystrofi) hos HIV-pasienter. De langsiktige konsekvensene av denne bivirkningen er foreløpig ukjent. Kunnskap om mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom visceral lipomatose og proteasehemmere og lipotrofi og nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTIs) har vært diskutert. En høyere risiko for lipodystrofi har vært assosiert med individuelle faktorer slik som høy alder og med legemiddel-relaterte faktorer slik som lenger varighet av antiretroviral behandling og assosierte metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser bør inkludere evaluering av fysiske tegn på redistribusjon av fett. Det bør vurderes å måle fastende serumlipider og blodglukose. Lipidforstyrrelser bør behandles etter kliniske anbefalinger (se pkt. 4.8).

PDE-5 hemmere: Særlig forsiktighet bør utvises ved forskrivning av sildenafil, tadalafil eller vardenafil til behandling av erektil dysfunksjon til pasienter som får VIRACEPT. Samtidig bruk av VIRACEPT sammen med disse legemidlene kan forventes å gi økt konsentrasjon av disse legemidlene og dette kan resultere i tilhørende bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforstyrrelser og forlenget ereksjon (se pkt. 4.5). Bruk av sildenafil foreskrevet til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med VIRACEPT er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reduktase hemmere (statiner): HMG-CoA reduktasehemmere kan interagere med proteasehemmere og øke risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av proteasehemmere med lovastatin eller simvastatin er kontraindisert. Andre HMG-CoA reduktasehemmere kan også interagere med proteasehemmere og bør brukes med forsiktighet.

Hjelpstoffer: VIRACEPT pulver inneholder aspartam (E951) som søtningsmiddel. Aspartam er en forløper til fenylalanin og kan derfor være skadelig for personer med fenylketonuri.

VIRACEPT pulver inneholder kalium.

VIRACEPT pulver inneholder også sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Se pkt. 2 og 6.1 for ytterligere informasjon om hjelpestoff.

Samtidig administrasjon av salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinasjonen kan medføre økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nelfinavir metaboliseres hovedsaklig via cytokrom P450 isoenzymene CYP3A4 og CYP2C19 (se pkt. 5.2). Nelfinavir er også en hemmer av CYP3A4. Vurdert ut i fra *in vitro* data, er det liten sannsynlighet for at nelfinavir hemmer andre cytokrom P450 isoformer ved konsentrasjoner innenfor det terapeutiske området.

Kombinasjon med andre legemidler: Det må alltid utvises forsiktighet når VIRACEPT gis samtidig med legemidler som inducerer eller hemmer og/eller er substrater av CYP3A4; slike kombinasjoner kan kreve dosejustering (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Substrater for CYP3A4: Samtidig administrering av følgende legemidler, som er substrater for CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, er kontraindisert:

Terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kinidin, ergotaminderivater, pimozid, oralt administrert midazolam, triazolam, alfuzosin, og sildenafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).

Ved samtidig administrasjon av en proteasehemmer med sildenafil forventes en betydelig økning av sildenafilkonsentrasjonen og det kan resultere i en økning av sildenafilassosierte bivirkninger, inkludert hypotensjon, synsendringer og priapisme.

For andre substrater av CYP3A4 kan det være nødvendig med en dosereduksjon eller vurdering av et alternativ (tabell 1).

Samtidig administrasjon av nelfinavir og flutikasonpropionat kan øke plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat. Vurder alternativer som ikke metaboliseres via CYP3A4, slik som beklometason. Samtidig bruk av trazodon og nelfinavir kan øke plasmakonsentrasjonene av trazodon, og en lavere trazodondose bør vurderes.

Samtidig administrasjon av nelfinavir og simvastatin eller lovastatin kan gi signifikante økninger av simvastatin og lovastatin plasmakonsentrasjoner og er kontraindisert (se pkt. 4.3). Vurder alternativer som ikke er substrater av CYP3A4, slik som pravastatin eller fluvastatin. Andre HMG-CoA reduktasehemmere kan også interagere med proteasehemmere og bør brukes med forsiktighet.

Samtidig administrasjon av salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinasjonen kan medføre økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.

Samtidig administrasjon av warfarin og VIRACEPT kan påvirke konsentrasjonen av warfarin. Det anbefales at internasjonal normalisert ratio (INR) monitoreres nøye ved behandling med VIRACEPT, spesielt ved behandlingsstart.

Legemidler som inducerer metabolske enzymer: Potente inducere av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, fenobarbital og karbamazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av nelfinavir og samtidig administrasjon er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av andre midler som inducerer CYP3A4. Midazolam plasmakonsentrasjoner forventes å være signifikant høyere når midazolam gis oralt og skal derfor ikke administreres samtidig med nelfinavir. Parenteralt midazolam sammen med nelfinavir skal administreres i en intensivavdeling ved et sykehus for å sikre nøye klinisk monitorering. Dosejustering for midazolam skal vurderes dersom det administreres mer enn en enkeltdose (tabell 1).

Legemidler som hemmer metabolske enzymer: Samtidig administrering av nelfinavir og legemidler som hemmer CYP2C19 (f.eks. flukonazol, fluoksetin, paroksetin, lansoprazol, imipramin, amitriptylin og diazepam) kan forventes å redusere omdannelsen av nelfinavir til den aktive hovedmetabolitten M8 (*tert-butyl* hydroksynelfinavir) med en samtidig økning i plasmanivået for nelfinavir (se pkt. 5.2).

Begrensede data fra kliniske studier indikerer at en klinisk signifikant påvirkning på sikkerhet og effekt ikke forventes hos pasienter som behandles med ett eller flere slike legemidler samtidig med nelfinavir. En påvirkning kan likevel ikke utelukkes.

Interaksjoner med nelfinavir for utvalgte legemidler som beskriver nelfinavirs påvirkning av farmakokinetikken til legemiddel som er administrert samtidig, og for andre legemidlers påvirkning på farmakokinetikken til nelfinavir, er angitt i tabell 1.

Tabell 1: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelevelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIs)		
		Klinisk signifikante interaksjoner er <u>ikke</u> observert mellom nelfinavir og nukleosidmedikamenter. På nåværende tidspunkt, er det ingen bevis for mengdefull effekt av zidovudin i sentralnervesystemet som kan assosieres med den beskjedne reduksjonen av zidovudin-nivå i plasma når det administreres samtidig med nelfinavir. Siden det er anbefalt at didanosin skal administreres på tom mage, bør ZIRACEPT administreres (med mat) en time etter eller mer enn 2 timer før didanosin.
Proteasehemmere		
Ritonavir 500 mg enkeltdose (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig 6 dager)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ritonavir 500 mg to ganger daglig, 3 doser (nelfinavir 750 mg enkeltdose)	Ritonavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ritonavir 100 mg eller 200 mg to ganger daglig (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig, administrert om morgenen)	Ritonavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 20 % M8 metabolitt AUC ↑ 74 %	Det var ingen signifikante forskjeller mellom lave doser av ritonavir (enten 100 eller 200 mg to ganger daglig) for effekt på AUC for nelfinavir og M8. Klinisk relevans av disse funn er ikke klarlagt.
Ritonavir 100 mg eller 200 mg to ganger daglig (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig, administrert om kvelden)	Ritonavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metabolitt AUC ↑ 86 %	
Indinavir 800 mg enkeltdose (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig x 7 dager)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir C _{max} ↔ Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Sikkerheten ved kombinasjonen indinavir + nelfinavir er ikke klarlagt.
Indinavir 800 mg hver 8. time x 7 dager (nelfinavir 750 mg enkeltdose)	Indinavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 83 %	
Sakinavir 1200 mg enkeltdose (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig x 4 dager)	Sakinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	
Sakinavir 1200 mg tre ganger daglig (nelfinavir 750 mg enkeltdose)	Sakinavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 30 %	

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelevelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Amprenavir 800 mg tre ganger daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg en gang daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Delavirdin 400 mg tre ganger daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Sikkerhet ved kombinasjonen er ikke klarlagt; kombinasjon anbefales ikke.
Nevirapin		Ingen dosejustering er nødvendig når nevirapin administreres med nelfinavir.
Antiinfektiva		
Rifabutin 300 mg en gang daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Dosereduksjon av rifabutin til 150 mg en gang daglig er nødvendig når nelfinavir 750 mg tre ganger daglig eller 1250 mg to ganger daglig og rifabutin administreres samtidig.
Rifabutin 150 mg en gang daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Dosereduksjon av rifabutin til 150 mg en gang daglig er nødvendig når nelfinavir 750 mg tre ganger daglig eller 1250 mg to ganger daglig og rifabutin administreres samtidig.
Rifampicin 600 mg en gang daglig x 7 dager (nelfinavir 750 mg hver 8. time x 5-6 dager)	Rifampicin konsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Samtidig bruk av rifampicin med nelfinavir er kontraindisert.
Ketokonazol	Ketokonazolkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Samtidig administrasjon av nelfinavir og en sterk hemmer av CYP3A, ketokonazol, resulterte i 35 % økning av nelfinavir plasma AUC. Endringene i nelfinavir konsentrasjonene er ikke ansett å være klinisk signifikant og ingen dosejustering er nødvendig når ketokonazol and nelfinavir administreres samtidig.
Orale prevensjonsmidler		
17- α -Ethinyløstradiol 35 μ g en gang daglig x 15 dager (nelfinavir 750 mg hver 8. time x 7 dager)	Ethinyløstradiol AUC ↓ 47 % Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Prevensjonsmidler med etinyløstradiol bør ikke administreres samtidig med nelfinavir. Alternative prevensjonsmidler bør vurderes.
Noretindron 0,4 mg en gang daglig x 15 dager (nelfinavir 750 mg hver 8. time x 7 dager)	Noretindron AUC ↓ 18 % Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Prevensjonsmidler med noretindron bør ikke administreres samtidig med nelfinavir. Alternative prevensjonsmidler bør vurderes.

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
HMG-CoA reduktasehemmere (Statiner)		
		Siden økte konsentrasjoner av HMG-CoA reduktasehemmere kan forårsake myopati, inkludert rhabdomyolyse, anbefales ikke kombinasjonen av disse legemidlene med nelfinavir.
Simvastatin eller lovastatin (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ konsentrasjoner ikke målt	Kombinasjon av simvastatin eller lovastatin og nelfinavir er kontraindisert (se kontraindikasjoner).
Atorvastatin 10 mg en gang daglig (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig)	Atorvastatin AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC konsentrasjoner ikke målt	Metabolismen av atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A4. Når atorvastatin brukes samtidig med nelfinavir, bør lavest mulig dose av atorvastatin administreres.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Metabolismen av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A4 og interaksjoner med nelfinavir forventes ikke. Hvis behandling med HMG-CoA reduktasehemmere er indisert i kombinasjon med nelfinavir, anbefales pravastatin eller fluvastatin. Rosuvastatin kan også administreres med nelfinavir, men pasientene skal monitoreres.
Midler mot kramper		
Fenytoin 300 mg en gang daglig x 7 dager (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig x 14 dager)	Fenytoin AUC ↓ 29 % Fritt fenytoin ↓ 28 %	Ingen dosejustering for nelfinavir anbefales. Nelfinavir kan medføre redusert AUC for fenytoin; fenytoinkonsentrasjonen bør derfor monitoreres ved samtidig bruk av nelfinavir.
Protonpumpehemmere		
Omeprazol 20 mg to ganger daglig x 4 dager, administrert 30 minutter før nelfinavir (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig x 4 dager)	Omeprazol konsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir Cmax ↓ 37 % Nelfinavir Cmin ↓ 39 % M8 metabolitt AUC ↓ 92 % M8 metabolitt Cmax ↓ 89 % M8 metabolitt Cmin ↓ 75 %	Omeprazol skal ikke administreres samtidig med nelfinavir. Absorpsjonen av nelfinavir kan bli redusert i situasjoner med forhøyet pH i maven, uansett årsak. Samtidig administrasjon av nelfinavir med omeprazol kan medføre tap av virologisk respons og samtidig bruk er derfor kontraindisert. Forsiktighet anbefales når nelfinavir administreres samtidig med andre protonpumpehemmere.

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Sedativa/Anxiolytika		
Midazolam	Ingen legemiddel-interaksjonsstudie er utført vedrørende samtidig administrasjon av nelfinavir med benzodiazepiner.	Midazolam er i stor utstrekning metabolisert via CYP3A4. Samtidig administrasjon av midazolam med nelfinavir kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Basert på data for andre CYP3A4 hemmere, forventes plasmakonsentrasjonen av midazolam å være signifikant høyere når midazolam gis oralt. Nelfinavir skal derfor ikke gis samtidig med oralt administrert midazolam. Dersom nelfinavir administreres samtidig med parenteral midazolam, bør dette gjøres i en interjivavdeling ved et sykehus eller under lignende forhold som sikrer nøye klinisk monitoring og tilfredsstillende medisinsk oppfølging i tilfelle respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det er administrert mer enn en enkeltdose midazolam.
H1 reseptorantagonister, 5-HT agonister		
Terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir øker plasmakonsentrasjonen av terfenadin. Lignende interaksjoner er sannsynlig for astemizol og cisaprid.	Nelfinavir må ikke administreres samtidig med terfenadin, astemizol eller cisaprid, på grunn av potensiale for alvorlig og/eller livstruende hjertearytmier.
Endotelinreseptorantagonister		
Bosentan	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan og nelfinavir kan øke plasmanivå av bosentan.	Ved samtidig administrasjon med nelfinavir bør pasientens tolerabilitet overfor bosentan monitoreres.
Analgetika		
Metadon 80 mg + 21 mg en gang daglig > 1 måned (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig x 2 dager)	Metadon AUC ↓47 %	Ingen av pasientene opplevde abstinenssymptomer i denne studien. På grunn av farmakokinetiske endringer kan det likevel forventes at noen pasienter som får denne kombinasjonen, kan oppleve abstinenssymptomer og kreve en oppjustering av metadondosen. Metadon AUC kan bli redusert ved samtidig administrasjon med nelfinavir; en oppjustering av metadondosen kan derfor være påkrevet ved samtidig bruk av nelfinavir.

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Inhalerte/nasale steroider		
Flutikason	↑ Flutikason	Samtidig bruk av flutikasonpropionat og VIRACEPT kan øke plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat. Brukes med forsiktighet. Vurder alternativer til flutikasonpropionat, som ikke metaboliseres via CYP3A4, slik som beklometason, særlig ved langvarig bruk.
Antidepressiva		
Trazodon	↑ Trazodon	Samtidig bruk av trazodon og VIRACEPT kan øke plasmakonsentrasjonene av trazodon. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.
PDE-5 hemmere for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)		
Tadalafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av tadalafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av tadalafil.	Samtidig administrasjon av tadalafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon med VIRACEPT anbefales ikke.
Sildenafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av sildenafil.	Sildenafil er kontraindisert når det administreres sammen med VIRACEPT (se kontraindikasjoner).
PDE-5 hemmere for behandling av erektil dysfunksjon (ED)		
Tadalafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av tadalafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av tadalafil.	Brukes med økt monitorering for bivirkninger forbundet med økt eksponering av tadalafil.
Sildenafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av sildenafil.	Sildenafil startdose som ikke overskrider 25 mg i løpet av 48 timer. Brukes med økt monitorering for bivirkninger forbundet med økt eksponering av sildenafil.
Vardenafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av vardenafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av vardenafil.	Brukes med økt monitorering for bivirkninger forbundet med økt eksponering av vardenafil.
Giktmidler		
Kolkisin	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin og nelfinavir kan øke plasmanivå av kolkisin.	En reduksjon av kolkisindosen eller avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon dersom behandling med nelfinavir er nødvendig. Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon skal ikke gis kolkisin sammen med nelfinavir (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelevelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Urtepreparater		
<i>Johannesurt</i>	Plasmanivå av nelfinavir kan reduseres ved samtidig bruk av Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette er på grunn av at Johannesurt induserer legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Preparater som inneholder Johannesurt må ikke brukes samtidig med nelfinavir. Dersom en pasient allerede bruker Johannesurt, skal bruk av Johannesurt seponeres, virusnivå kontrolleres og hvis mulig nelfinavirnivå. Nelfinavirnivå kan øke ved seponering av Johannesurt, og det kan være behov for å justere nelfinavirdosen. Den induserende effekten av Johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet bruk.

↑ Indikerer økning, ↓ indikerer nedgang, ↔ indikerer minimal endring (< 10 %)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det ble ikke observert behandlingsrelaterte bivirkninger i reproduksjonsstoksisitetsstudier i rotter ved doser som gir systemisk eksponering tilsvarende det som er observert ved klinisk relevant dose. Det foreligger begrenset klinisk erfaring fra gravide kvinner. VIRACEPT skal bare gis under graviditet dersom den forventede nytten rettfærdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

For å unngå overføring av HIV, anbefales det at HIV-smittede kvinner ikke under noen omstendighet skal amme sine spedbarn. Studier med diende rotter viste at nelfinavir utskilles i brystmelk. Det finnes ikke tilgjengelige data som omhandler utskillelse av nelfinavir i brystmelk hos menneske. Mødre må instrueres til å avbryte ammingen hvis de får behandling med VIRACEPT.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

VIRACEPT har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten ved bruk av VIRACEPT 250 mg tabletter ble undersøkt i kontrollerte kliniske studier med over 1300 pasienter. Majoriteten av pasientene i disse studiene mottok enten 750 mg tre ganger daglig alene eller i kombinasjon med nukleosidanaloger, eller 1250 mg to ganger daglig i kombinasjon med nukleosidanaloger. Følgende uønskede hendelser, med minst en mulig sammenheng med nelfinavir (dvs. bivirkninger), ble hyppigst rapportert: diaré, kvalme og utslett. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger fra kliniske studier med nelfinavir

Bivirkninger i kliniske studier er sammenfattet i tabell 2. Listen inkluderer også tydelige laboratorieabnormiteter som er observert med nelfinavir (ved uke 48).

Tabell 2: Forekomst av bivirkninger og tydelige laboratorieabnormiteter fra fase II og fase III studier. (Svært vanlige ($\geq 10\%$); vanlige ($\geq 1\%$ og $< 10\%$))

Kroppssystem	Bivirkninger
Reaksjonshyppighet	
Grad 3&4	Alle grader
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Kvalme, flatulens
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige	Utslett
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, nøytropeni, økt kreatininfosfokinase i blod, redusert nøytrofil-tall

Barn og nyfødte barn:

Totalt ca. 400 pasienter fikk nelfinavir i behandlingsstudier med barn (studiene 524, 556, PACTG 377/725 og PENTA-7) i opptil 96 uker. Bivirkningsprofilen, sett under de kliniske studiene med barn, var lik som for voksne. Diaré var den mest vanlige rapporterte bivirkningen hos barn. Nøytropeni/leukopeni var den hyppigst observerte unormale laboratorieverdien. I løpet av disse studiene var det færre enn 13 % av pasientene totalt som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Erfaringer med nelfinavir etter markedsføring

Alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger fra spontanrapportering etter markedsføring (der nelfinavir ble tatt som eneste proteasehemmer eller i kombinasjon med annen retroviral terapi), ikke tidligere nevnt i pkt. 4.8, og der det ikke kan utelukkes en kausal forbindelse til nelfinavir, er oppsummert under. Da disse dataene kommer fra spontanrapporteringssystemet, kan frekvensen av bivirkningene ikke bekreftes.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Hypersensitivitet inklusive bronkospasme, feber, kløe, ansiktsødem og utslett, makulopapuløst eller bulløs dermatitt).

Stoffskifte- og ernæringsbeleggende sykdommer:

Mindre vanlige - sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler har vært assosiert med redistribusjon av kroppsfett (ervert lipodystrofi) hos HIV-pasienter, inklusive tap av subkutan fettbering og i ansikt, økt intraabdominalt- og visceralt fett, brysthypertrofi og fettansamling i mælke (lipohypertrofisk tyrenakke).

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Utvikling av diabetes mellitus, eller forverring av eksisterende diabetes mellitus.

Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlige ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Oppkast, pankreatitt/økt amylase i blod.

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Oppblåst mage.

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatitt, økning av leverenzymene og gulsot når nelfinavir brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Forhøyet kreatininfosfokinase i blod, myalgi, myositt og rhabdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med proteasehemmere, spesielt når disse ble gitt sammen med nukleosidanaloger.

Karsykdommer:

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Økt spontan blødningstendens hos pasienter med hemofili.

Hud- og underhudssykdommer:

Svært sjeldne ($\leq 0,01\%$), inklusive isolerte rapporter: Erythema multiforme.

Barn:

Ytterligere bivirkninger er rapportert etter markedsføring og er angitt under. Da disse dataene kommer fra det spontane rapporteringssystemet, er hyppigheten av bivirkningene ikke kjent: hypertriglyseridemi, anemi, økt melkesyre i blod og pneumoni.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler har vært assosiert med metallolke forstyrrelser slik som økning av triglyserider i blod, økning av kolesterol i blod, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Hos HIV-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Erfaring med akutt overdosering av VIRACEPT hos mennesker er begrenset. Det foreligger ingen spesifikk antidot for overdoser av nelfinavir. Om nødvendig bør eliminasjon av det uabsorberte legemiddel oppnås gjennom oppkast eller maveskylling. Administrering av aktivt kull kan også brukes for å fjerne uabsorbert nelfinavir. Da nelfinavir er sterkt proteinbundet, er det ikke sannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i vesentlig grad.

Overdosering med nelfinavir kan teoretisk forbindes med QT-forlengelse i EKG (se også pkt. 5.3). Det anbefales å overvåke overdoserte pasienter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antivirale midler, ATC kode: J05A E04

Virkningsmekanisme: HIV-protease er et enzym som er nødvendig for proteolytiske spaltning av virale polyprotein-førøpere for de individuelle proteiner som finnes ved infektøs HIV. Spaltingen av disse virale polyproteinene er essensiell for modningen av infektøse virus. Nelfinavir bindes reversibelt til det aktive setet til HIV-protease og forebygger spaltning av polyproteiner, som igjen resulterer i dannelsen av umodne, ikke-infektøse viruspartikler.

Antiviral aktivitet in vitro: Nelfinavirs antivirale aktivitet *in vitro* er vist i både HIV akutte og kroniske infeksjoner i lymfoblastoide cellelinjer, perifere blodlymfocytter og monocytter/makrofager.

Nelfinavir viste aktivitet overfor et bredt spekter av laboratoriestammer og kliniske isolater av HIV-1 og HIV-2 stammen ROD. EC₉₅ (95 % effektiv konsentrasjon) nelfinavir varierte fra 7 til 111 nM (middelverdi på 58 nM). Nelfinavir viste additiv til synergistisk effekt overfor HIV i kombinasjon med revers transkriptase hemmerne zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) og stavudin (d4T), uten økt cytotoxisitet.

Resistens: Viral resistens for nelfinavir kan forekomme via virale proteasemutasjoner vedaminosyresposisjonene 30, 88 og 90.

In vitro: HIV-isolater med redusert følsomhet for nelfinavir ble selektert *in vitro*. HIV-isolater fra selekterte pasienter behandlet med nelfinavir alene eller i kombinasjon med revers transkriptasehemmere ble testet for endringer i fenotype (n=19) og genotype (n=195, hvorav 157 var evaluerbare) i kliniske studier over en periode på 2 til 82 uker. En eller flere virale protease mutasjoner ved aminosyreposisjoner 30, 35, 36, 46, 71, 77 og 88 ble oppdaget i > 10 % av pasientene med evaluerbare isolater. Av 19 pasienter som det ble gjort både fenotyping og genotyping av på kliniske isolater, viste 9 pasient isolater redusert følsomhet (5 til 93 ganger) overfor nelfinavir *in vitro*. Isolater fra alle 9 pasienter hadde en eller flere mutasjoner i det virale proteasegenet. Aminosyreposisjon 30 var tilsynelatende stedet med hyppigst mutasjoner.

Kryssresistens in vitro: HIV isolater fra 5 pasienter behandlet med nelfinavir viste en 5- til 93-gangers reduksjon i nelfinavir følsomhet *in vitro* sammenlignet med korresponderende baseline isolater, men viste ikke en tilsvarende nedgang i følsomhet overfor indinavir, ritonavir, saquinavir eller amprenavir *in vitro*. Motsatt, etter ritonavirbehandling viste 6 av 7 kliniske isolater med nedsatt ritonavir følsomhet (8- til 113-ganger) *in vitro* sammenlignet med baseline, også nedsatt følsomhet overfor nelfinavir *in vitro* (5- til 40 ganger). Et HIV isolat fra en pasient som fikk saquinavirbehandling viste nedsatt følsomhet overfor saquinavir (7 ganger), men viste ikke tilsvarende nedgang i følsomhet overfor nelfinavir. Kryssresistens mellom nelfinavir og revers transkriptasehemmere er lite sannsynlig fordi ulike målensymer er involvert. Kliniske isolater (n=5) med nedsatt følsomhet overfor zidovudin, lamuvidin eller nevirapin, beholdt full følsomhet overfor nelfinavir *in vitro*.

In vivo: Total insidens av D30N mutasjonen i viral protease i evaluerbare isolater (n=157) fra pasienter som fikk nelfinavir monoterapi eller nelfinavir i kombinasjon med zidovudin og lamivudin eller stavudin var 54,8 %. Total insidens av andre mutasjoner assosiert med primær proteasehemmer-resistens var 9,6 % for L90M substitusjon, mens substitusjoner ved 48, 82 og 84 ikke ble observert.

Kliniske farmakodynamiske data: Det er dokumentert at behandling med nelfinavir alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler reduserer virusmengde og øker CD4-celletallet ved HIV-1 seropositive pasienter. Reduksjon i HIV RNA, som ble observert ved monoterapi med nelfinavir, var mindre uttalt og av kortere varighet. Nelfinavirs virkning (alene eller kombinert med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører for sykdomsaktivitet, CD4-tall og viralt RNA ble evaluert i flere studier HIV-1 smittede pasienter.

Effekten av et regime med dosering to ganger daglig er evaluert opp mot regime med dosering tre ganger daglig med VIRACEPT 250 mg tabletter, hovedsaklig hos pasienter som tidligere ikke har vært behandlet med proteasehemmere. En randomisert åpen studie sammenliknet HIV RNA suppresjon oppnådd ved administrering av nelfinavir 1250 mg to ganger daglig versus nelfinavir 750 mg tre ganger daglig hos proteasehemmer-naïve pasienter som også fikk behandling med stavudin (30-40 mg to ganger daglig) og lamivudin (150 mg to ganger daglig).

Andel av pasienter med HIV RNA under LOQ (sensitive and ultrasensitive assays) ved uke 48				
Assay	Analyser	Viracept to ganger daglig (%)	Viracept tre ganger daglig (%)	95 % KI
Sensitive	Observerte data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensitive	Observerte data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Regimet med dosering to ganger daglig førte til statistisk signifikant høyere topper i plasmanivå for nelfinavir i forhold til regimet med dosering tre ganger daglig. Små, ikke statistisk signifikante forskjeller ble observert i andre farmakokinetiske parametere uten at det tilsier at det er fordeler ved det ene regimet fremfor det andre. Selv om studie 542 ikke viste noen statistisk signifikante forskjeller

mellom de to regimene når det gjaldt effekt i en hovedsakelig antiretroviral naiv pasientpopulasjon, er signifikansen av disse funnene i antiretrovialt behandlede pasienter ukjent.

I en studie med 297 HIV-1 seropositive pasienter som ble behandlet med zidovudin i kombinasjon med lamivudin samt nelfinavir (i to forskjellige doser), eller med zidovudin og lamivudin alene, var det gjennomsnittlige CD4 tall ved baseline 288 celler/mm³ og den gjennomsnittlige plasma HIV RNA ved baseline var 5,1 log¹⁰ kopier/ml (160,394 kopier/ml). Den gjennomsnittlige reduksjon i plasma HIV RNA med et PCR assay (< 400 kopier/ml) ved 24 uker var 2,33 log¹⁰ hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, sammenliknet med 1,34 log¹⁰ hos pasienter som fikk behandling med zidovudin og lamivudin alene. Ved 24 uker var prosentandelen av pasienter hvis plasma HIV RNA hadde blitt redusert til et nivå under deteksjonsgrensen for assayet (< 400 kopier/ml) 81 % og 8 % for gruppene behandlet med henholdsvis nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, zidovudin og lamivudin, og zidovudin og lamivudin i kombinasjon. Gjennomsnittlige CD4 tall ved 24 uker ble økt med 150 og 95 celler/mm³ for gruppene behandlet med henholdsvis nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, zidovudin og lamivudin, og zidovudin og lamivudin i kombinasjon. Etter 48 uker var ca 75 % av pasientene som fikk behandling med nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, zidovudin og lamivudin fortsatt under deteksjonsgrensen for assayet (< 400 kopier/ml); gjennomsnittlig økning av CD4 tallene for sistnevnte gruppe var 198 celler/mm³ ved 48 uker.

Ingen viktige forskjeller angående sikkerhet eller toleranse ble observert mellom to ganger daglig og tre ganger daglig doseringsgruppene. Like stor andel pasienter i hver gruppe fikk bivirkninger av forskjellig intensitet, uavhengig av sammenhengen med studiens medisinering.

Plasmanivåer for noen HIV-1 proteasehemmere som hovedsaklig metaboliseres via CYP3A4, kan øke ved samtidig administrering av lavdose ritonavir, som er en inhibitor av denne metabolismen. Behandlingsregime for flere proteasehemmere som er utsatt for denne interaksjonen krever samtidig administrering av lavdose ritonavir (forsterkning) for å øke plasmanivåer og optimalisere antiviral effekt. Plasmanivåer av nelfinavir, som hovedsaklig metaboliseres via CYP2C19 og kun delvis via CYP3A4, øker i liten grad ved samtidig administrering med ritonavir, og derfor krever ikke nelfinavir samtidig administrering med lavdose ritonavir. To studier har sammenlignet sikkerhet og effekt av nelfinavir (ikke forsterket) sammen med proteasehemmere forsterket med ritonavir, alle i kombinasjon med andre antiretroviral legemidler.

Studie M98-863 er en randomisert, dobbeltblindet studie med 653 pasienter som ikke tidligere var behandlet med antiretrovirale legemidler, der lopinavir/ritonavir (400/100 mg to ganger daglig, n=326) ble sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig, n=327), hvert regime i kombinasjon med lamivudin (150 mg to ganger daglig) og stavudin (40 mg to ganger daglig). Median HIV-1 RNA ved baseline var 4,98 log¹⁰ kopier/ml og 5,01 log¹⁰ kopier/ml i henholdsvis nelfinavir og lopinavir/ritonavir behandlingsgruppen. Median CD4+ celletall ved baseline var 232 celler/mm³ i begge gruppene. Ved uke 48 hadde 63 % av nelfinavirpasientene og 75 % av lopinavir/ritonavir pasientene HIV-1 RNA < 400 kopier/ml, mens 52 % nelfinavirpasienter og 67 % lopinavir/ritonavir pasienter hadde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml ("intent-to-treat", mangler=behandlingssvikt). Ved uke 48 var den gjennomsnittlige økningen fra baseline i CD4+ celletall 195 celler/mm³ og 207 celler/mm³ i henholdsvis nelfinavirgruppen og lopinavir/ritonavir gruppen. En statistisk signifikant høyere andel av pasientene i lopinavir/ritonavir gruppen hadde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, sammenlignet med nelfinavirgruppen, etter 48 ukers behandling.

Studie APV3002 er en randomisert, åpen studie med 649 pasienter med fremskreden HIV-sykdom som ikke tidligere var behandlet med antiretrovirale legemidler. Studien sammenlignet fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg fire ganger daglig, n=322) med nelfinavir (1250 mg to ganger daglig, n=327), hvert regime i kombinasjon med lamivudin (150 mg to ganger daglig) og abacavir (300 mg to ganger daglig). Median HIV-1 RNA ved baseline var 4,8 log¹⁰ kopier/ml i begge behandlingsgruppene. Median CD4+ celletall ved baseline var 177 og 166 x 10⁶ celler/l for henholdsvis nelfinavirgruppen og fosamprenavir/ritonavir gruppen. Ved uke 48 hadde 68 % av pasientene i gruppen behandlet med nelfinavir og 69 % av pasientene behandlet med fosamprenavir/ritonavir plasma HIV-1 RNA < 400 kopier/ml, mens 53 % i nelfinavirgruppen og 55 % i fosamprenavir/ritonavir gruppen hadde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml ("intent-to-treat",

tilbakefall/avbrytelse=behandlingssvikt). Median økning i CD4+ celledtall fra baseline i løpet av 48 uker var 207 celler/mm³ og 203 celler/mm³ for henholdsvis nelfinavirgruppen og fosamprenavir/ritonavir gruppen. Virologisk behandlingssvikt var større i nelfinavirgruppen (17 %) enn i fosamprenavir/ritonavir gruppen (7 %). Resistens overfor NRTI som plutselig oppstod under behandling, var signifikant mindre hyppig med fosamprenavir/ritonavir sammenlignet med nelfinavir (13 % versus 57 %; p < 0,001).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til nelfinavir er evaluert for friske frivillige og for HIV-smittede pasienter. Ingen vesentlige forskjeller er observert mellom friske og HIV-smittede pasienter.

Absorpsjon: Etter én eller flere perorale doser på 500 til 750 mg (to til tre tabletter à 250 mg) sammen med måltid, ble max-verdier for nelfinavirs plasmakonsentrasjoner normalt oppnådd etter 2-4 timer.

Etter flere doser med 750 mg hver 8. time i 28 dager (steady-state) var C_{max} 3-4 µg/ml, og plasmakonsentrasjonen før neste dose (trough) var 1-3 µg/ml. En større enn dose-proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen til nelfinavir ble observert etter enkeltdoser. Dette ble imidlertid ikke observert ved gjentatt dosering.

En farmakokinetisk studie med HIV-positive pasienter sammenliknet multiple doser på 1250 mg to ganger daglig (to ganger daglig) med multiple doser av 750 mg tre ganger daglig (tre ganger daglig) i 28 dager. Pasientene som fikk behandling med VIRACEPT to ganger daglig (n=10) oppnådde en C_{max} av nelfinavir på 4,0 ± 0,8 µg/ml og minimums-konsentrasjoner morgen og kveld på henholdsvis 2,2 ± 1,3 µg/ml og 0,7 ± 0,4 µg/ml. Pasientene som fikk behandling med VIRACEPT tre ganger daglig (n=11) oppnådde en C_{max} av nelfinavir på 3,0 ± 1,6 µg/ml og minimums-konsentrasjoner morgen og kveld på henholdsvis 1,4 ± 0,6 µg/ml og 1,0 ± 0,5 µg/ml. Forskjellen mellom minimums-konsentrasjoner morgen og kveld for regimer med dosering tre ganger daglig og to ganger daglig ble også observert i friske frivillige som fikk doser ved presise 8- eller 12-timers intervaller.

Farmakokinetikken til nelfinavir er lik ved to ganger daglig og tre ganger daglig administrering. Hos pasienter var AUC₀₋₂₄ 52,8 ± 15,7 µg time/ml etter administrering av 1250 mg to ganger daglig (n=10), og 43,6 ± 17,8 µg time/ml etter administrering av 750 mg tre ganger daglig (n=11). Trough legemiddeleksponering holder seg minst tyve ganger høyere enn den gjennomsnittlige IC₉₅ gjennom doseringsintervallet for begge regimer. Den kliniske relevans av å relatere *in vitro* verdier til legemiddelpotens og klinisk utbytte er ikke fastslått. En større enn dose-proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen for nelfinavir ble observert etter enkeltdoser, men ikke når flere doser ble gitt.

Den absolutte biotilgjengeligheten til VIRACEPT er ikke fastsatt.

Effekt av mat ved oral absorpsjon

Matinntak øker nelfinavireksponering og reduserer farmakokinetiske variabler for nelfinavir sammenlignet med fastende tilstand. I en studie fikk friske frivillige en enkeltdose med 1250 mg av VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastende mage eller etter matinntak (tre måltider med forskjellig kalori- og fettinnhold). I en annen studie fikk friske frivillige enkeltdoser med 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastende mage eller etter matinntak (to måltider med forskjellig fetthold). De to studieresultatene er oppsummert under.

Økning i AUC, C_{max} og T_{max} for nelfinavir etter matinntak i forhold til fastende mage, i tilslutning til 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antall kcal	% fett	Antall personer	Økning i ganger AUC	Økning i ganger C _{max}	Økning i T _{max} (timer)
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

Økning i nelfinavir AUC, C_{max} og T_{max} etter matinntak med lavt fettinnhold (20%) versus høyt fettinnhold (50%) i forhold til fastende mage, i tilslutning til 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antall kcal	% fett	Antall personer	Økning i ganger AUC	Økning i ganger C _{max}	Økning i T _{max} (timer)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinavireksponeringen øker ved økt kalori- eller fettinnhold i måltider som tas sammen med VIRACEPT.

Distribusjon: Nelfinavir i serum er sterkt proteinbundet ($\geq 98\%$). Estimerte distribusjonsvolumer hos både dyr og mennesker er 2-7 liter/kg, noe som oversteg total kroppsvæske og antyder ekstensiv penetrering av nelfinavir til vev.

Metabolisering: *In vitro* studier viste at multiple cytokrom P-450 isoformer, inkludert CYP3A, CYP2C19/C9 og CYP2D6, er ansvarlig for metabolismen av nelfinavir. En hovedmetabolitt og flere mindre oksidative metabolitter ble funnet i plasma. Den oksidative hovedmetabolitten, M8 (*tert-butyl* hydroksynelfinavir), har samme *in vitro* antivirale aktivitet som det opprinnelige legemidlet og dannelsen katalyseres av polymorft cytokrom CYP2C19. Videre degradering av M8 synes å katalyseres av CYP3A4. Hos pasienter med normal CYP2C19-aktivitet er plasmanivåene til denne metabolitten ca 25 % av den totale plasma nelfinavir-relaterte konsentrasjonen. Hos pasienter med svak CYP2C19 metabolisering eller hos pasienter som samtidig får sterke CYP2C19 hemmere (se pkt. 4.5), forventes det at plasmanivåene av nelfinavir vil være økt, men nivåene av *tert-butyl* hydroksynelfinavir vil være ubetydelige eller ikke-målbare.

Eliminasjon: Clearance bestemt etter perorale enkeltoser (24-33 l/time) og ved gjentatt peroral dosering (26-61 l/time) indikerer at nelfinavir har normal til høy biologisk tilgjengelighet i leveren. Terminal halveringstid i plasma var normalt 3,0 til 5 timer. Hoveddelen (87 %) av en oral dose på 750 mg ¹⁴C-nelfinavir ble gjenfunnet i feces; total fekal radioaktivitet besto av nelfinavir (22 %) og mange oksidative metabolitter (78 %). Kun 1-2 % av dosen ble gjenfunnet i urin, hvor uendret nelfinavir var hovedkomponenten.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner:

Barn:

Hos barn mellom 2 og 13 år er clearance av peroralt inntatt nelfinavir ca 2-3 ganger høyere enn for voksne, med store interindividuelle forskjeller. Administrering av VIRACEPT pulver eller tableteri en dose på ca 25-30 mg/kg tre ganger daglig sammen med mat, gir steady-state plasmakonsentrasjoner som er lignende de man får hos voksne pasienter som mottar 750 mg tre ganger daglig.

Farmakokinetikken for nelfinavir er undersøkt i 5 studier hos barn i alderen fra fødsel til 13 år. Pasientene fikk VIRACEPT enten tre ganger daglig eller to ganger daglig, sammen med mat. Doseringsregimene og tilhørende AUC₂₄-verdier er oppsummert under.

Sammendrag av ”steady-state” AUC₂₄ av nelfinavir i barnestudier

Protokoll nr.	Doseringsregime ¹	N ²	Alder	Matinntak med Viracept	AUC ₂₄ (mg.t/liter) aritmetisk gjennomsnitt ± standardavvik (SD)
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg tre ganger daglig	14	2-13 år	Pulver med melk, morsmelkerstatning, pudding, eller vann, som del av et lett måltid eller tablett sammen med et lett måltid	56,1 ± 27,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg to ganger daglig	6	3-11 år	Med mat	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg tre ganger daglig	4	2-9 måneder	Med melk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg to ganger daglig	12	2-9 måneder	Med melk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg to ganger daglig	10	6 uke	Pulver med vann, melk, morsmelkerstatning, soyabasert morsmelkerstatning, soyamelk, eller kosttillegg	44,1 ± 27,4
			1 uke		45,8 ± 32,1

¹ Protokollspesifisert dose (reelt dosespekter)

² N: antall personer med evaluerbare farmakokinetiske resultater

C_{trough}-verdier er ikke presentert i tabellen fordi de ikke er tilgjengelige i alle studiene

Farmakokinetiske data er også tilgjengelig for 86 pasienter (i alderen 2 til 12 år) som fikk VIRACEPT 25-35 mg/kg tre ganger daglig i studie AG1343-556. Farmakokinetiske data fra studie AG1343-556 var mer variable enn data fra andre studier utført med barn; 95 % konfidensintervall for AUC₂₄ var 9 til 121 mg.t/liter.

Generelt er bruk av VIRACEPT hos barn assosiert med store ulikheter med hensyn til legemiddeleksponering. Årsaken til de store ulikhetene er ikke kjent, men kan ha sammenheng med uregelmessige matinntak hos barn.

Eldre:

Det finnes ikke tilgjengelige data for eldre.

Nedsatt leverfunksjon:

Farmakokinetikken ved flere doser nelfinavir er ikke undersøkt hos HIV-positive pasienter med leversvikt.

Farmakokinetikken for nelfinavir, etter en enkeltdose på 750 mg, ble studert i pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske frivillige. Det ble observert en 49 % - 69 % økning i AUC for nelfinavir i gruppen med nedsatt leverfunksjon (Child-Turcotte Classes A to C), sammenlignet med gruppen friske. Spesifikke doseanbefalinger for nelfinavir basert på resultatene fra denne studien kan ikke gis. En annen studie som har evaluert farmakokinetisk ”steady state” for nelfinavir (1250 mg to ganger daglig i 2 uker) hos voksne HIV-seronegative personer med mild (Child-Pugh A; n=6) eller moderat

(Child-Pugh B; n=6) nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med kontrollpersoner med normal leverfunksjon, var nelfinavir AUC og C_{max} ikke signifikant annerledes hos personer med mild svekkelse, men økte med henholdsvis 62 % og 22 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klonede humane kardiale kalium kanaler (hERG) ble inhibert av høye konsentrasjoner nelfinavir og den aktive metabolitten M8 *in vitro*. hERG kalium kanalene ble inhibert ca. 20 % ved nelfinavir og M8 konsentrasjoner som er henholdsvis ca. 4-5 ganger og 70 ganger høyere enn gjennomsnittlig konsentrasjon av fri fraksjon ved terapeutisk nivå hos mennesker. I kontrast til disse funnene, ble det ikke gjort observasjoner som kan tyde på forlengelse av QT-intervallet i EKG, hverken hos hund eller i isolert hjertevev. Den kliniske betydningen av disse funnene *in vitro* er ukjent. Basert på data for legemidler som forlenger QT-intervallet, kan en blokkering av hERG kalium kanaler > 20 % være klinisk relevant. En potensiell QT forlengelse skal derfor alltid tas i betraktning ved overdosering (se pkt. 4.9).

Akutt og kronisk toksisitet: Perorale akutte og kroniske toksisitetsstudier ble utført på mus (500 mg/kg/dag), rotter (opptil 1000 mg/kg/dag), og aper (opptil 800 mg/kg/dag). I rotter ble det observert en økning i levervekt og doserelatert thyroid follikulær celle hypertrofi i rotter. Vektreduksjon og dårligere almenntilstand ble sett hos aper, og dessuten generelle tegn på gastrointestinal toksisitet.

Mutagenitet: *In vitro* og *in vivo* undersøkelser med og uten metabolsk aktivering har vist at nelfinavir ikke har noen mutagen eller gentoksisk aktivitet.

Karsinogenitet: Det er utført toårige orale karsinogenitetsstudier med nelfinavirmesilat hos mus og rotter. Administrering av opptil 1000 mg/kg/dag til mus ga ingen tegn på onkogen effekt. Oral administrering av 1000 mg/kg/dag til rotter resulterte i økt antall tilfeller av thyreoid follikulært celleadenom og karsinomer, i forhold til kontrollene. Systemisk eksponering var 3-4 ganger høyere enn hos mennesker som fikk terapeutiske doser. Administrering av 300 mg/kg/dag resulterte i en økt forekomst av thyreoid follikulært celleadenom. Kronisk nelfinavirbehandling av rotter har vist å gi effekt tilsvarende enzyminduksjon, noe som gjorde rotter, men ikke mennesker, predisponerte for thyreoida- neoplasmer. Resultatene indikerer at det er usannsynlig at nelfinavir vil være karsinogent hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulveret inneholder:

- mikrokrySTALLISK cellulose
- malodekstrin
- di-kalsiumfosfat
- krysspovidon
- hypromellose
- aspartam (E951)
- sukrosepalmitat
- naturlig- og kunstig smakstilsetning.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes i sure væsker eller sur mat pga. vond smak (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalbeholderen. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

VIRACEPT 50 mg/g pulver finnes i HDPE plastbokser med barnesikringskork av polypropylen med polyetylen gjenger. Hver boks inneholder 144 g pulver og er vedlagt polypropylen måleskjeer som tar 1 gram (hvit) og 5 gram (blå).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det er vedlagt to måleskjeer i pakningen, en hvit 1 gram's måleskje og en blå 5 gram's måleskje.

1. Mål opp en måleskje med pulver ved å bruke håndtaket på den ene skjeen til å skrape av overflødig pulver.
2. Bland pulveret med vann, melk, morsmelkerstatning, soyamelk, kosttillegg eller pudding.
3. Ikke bland pulveret med syreholdig mat eller juice.
4. Det anbefales å bruke pulver som er blandet ut, som beskrevet under pkt. 2 innen 6 timer.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. januar 1998

Dato for siste fornyelse: 23. januar 2008

10. OPPDATERINGSDATO

1. LEGEMIDLETS NAVN

VIRACEPT 250 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder nelfinavirmesilat tilsvarende 250 mg nelfinavir.

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Blå, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VIRACEPT er indisert til antiretroviral kombinasjonsbehandling hos voksne, ungdom og barn over 3 år som er smittet med humant immunsviktvirus (HIV-1).

Hos pasienter som tidligere er blitt behandlet med proteasehemmere (PI) bør valget av nelfinavirbehandling baseres på individuell viral resistenstesting og behandlingserfaring.

Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med VIRACEPT bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

VIRACEPT administreres peroralt og skal alltid inntas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Pasienter over 13 år: Anbefalt dosering av VIRACEPT 250 mg filmdrasjerte tabletter er **1250 mg (fem tabletter) to ganger daglig eller 750 mg (tre tabletter) tre ganger daglig** peroralt. Effekt av regimet med dosering to ganger daglig er evaluert opp mot regimet med dosering tre ganger daglig, hovedsakelig hos pasienter som er naive overfor proteasehemmere (se pkt. 5.1).

Pasienter fra 3 til 13 år: Anbefalt startdose for barn er **50-55 mg/kg to ganger daglig** eller **25-35 mg/kg kroppsvekt** per dose hvis man bruker regime med **dosering tre ganger daglig**. Anbefalt dose av VIRACEPT filmdrasjerte tabletter som skal gis **to ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år** er som følger:

Dose som skal gis to ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år	
Pasientens kroppsvekt i kg	Antallet VIRACEPT 250 mg filmdrasjerte tabletter per dose*
18 til 22 kg	4
over 22 kg	5

Anbefalt dose av VIRACEPT filmdrasjerte tabletter som skal gis **tre ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år** er som vist i tabellen under. **Barn som veier mellom 10,5–12 kg, 12–14 kg og 18–22 kg vil få et ulikt antall tabletter ved hvert måltid.** Tabellen angir en plan for å sikre at egnet total daglig dose med Viracept, basert på barnets vekt, tas hver dag.

Forskriver bør meddele omsorgspersoner om å nøye følge med på økninger i barnets vekt for å sikre at en egnet total daglig dose tas. Forskriver bør også gi omsorgspersoner beskjed om viktigheten av å følge doseringsveiledningene og at antall tabletter ved hver dosering bør tas sammen med et måltid.

Dose som skal gis tre ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år				
Pasientens kroppsvekt i kg	Anbefalt antall tabletter ved hvert måltid			Totalt antall tabletter per dag
	Antall tabletter til frokost	Antall tabletter til lunsj	Antall tabletter til middag	
7,5 til 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 til 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 til 12 kg*	2	1	1	4
12 til 14 kg*	2	1	2	5
14 til 16 kg	2	2	2	6
16 til 18 kg	2	2	2	6
18 til 22 kg*	3	2	2	7
over 22 kg	3	3	3	9

* Barn med denne vekten vil bli gitt forskjellig antall tabletter i løpet av dagen. Virologisk og immunologisk respons bør monitoreres for å sikre at disse barna oppnår repons på behandlingen.

For pasienter som ikke kan svelge tabletter, kan VIRACEPT tabletter løses opp i et halvt glass vann mens man rører om grundig med en skje. Den uklare blåaktige oppløsningen blandes godt og svelges umiddelbart. Glasset bør skylles med et halvt glass vann og skyllevannet svelges for å sikre at hele dosen tas.

Det anbefales ikke å bruke syreholdig mat eller juice (f. eks. appelsinjuice, eplejuice eller eplemos) sammen med VIRACEPT, fordi kombinasjonen kan gi en bitter smak. VIRACEPT suspensjonen bør tas sammen med et måltid.

Forskriver bør forsikre seg om at omsorgspersoner forstår viktigheten av å monitorere etterlevelse og egnet måte for å tilberede og administrere Viracept tabletter til barn i hver vektgruppe.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon: Det finnes ingen data som gjelder spesielt for HIV-positive pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og man kan derfor ikke gi spesifikke anbefalinger for dosering (se pkt. 4.4). Nelfinavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. Det finnes ikke tilstrekkelig data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon, og man kan derfor ikke gi spesifikke anbefalinger for dosering (se pkt. 5.2). Det bør utvises forsiktighet når VIRACEPT gis til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Samtidig administrering av legemidler med smalt terapeutisk vindu, og som er substrater av CYP3A4 [f.eks. terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kinidin, pimozid, triazolam, oralt administrert midazolam (forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5), ergotaminderivater, lovastatin og simvastatin, alfuzosin, og sildenafilil brukt for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (ved bruk av sildenafilil og andre PDE-5 hemmere til pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.5).

Potente indukere av CYP3A (f.eks. rifampicin, fenobarbital og karbamazepin) reduserer plasmakonsentrasjonen av nelfinavir.

Samtidig administrering med rifampicin er kontraindisert på grunn av redusert nelfinavireksponering. Legen bør ikke bruke potente CYP3A4-indusere i kombinasjon med Viracept, og bør vurdere bruk av alternativer når en pasient behandles med VIRACEPT (se pkt. 4.5).

Preparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) må ikke brukes under behandling med nelfinavir pga. risiko for redusert plasmakonsentrasjon og nedsatt klinisk effekt av nelfinavir (se pkt. 4.5).

VIRACEPT skal ikke administreres samtidig med omeprazol på grunn av en redusert eksponering av nelfinavir og dens aktive metabolitt M8 (tert-butyl hydroksynelfinavir). Dette kan medføre tap av virologisk respons og mulig resistens overfor VIRECEPT (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter bør informeres om at VIRACEPT ikke helbreder HIV-infeksjonen, og at de kan fortsette å utvikle infeksjoner eller andre sykdommer assosiert med HIV. De bør også informeres om at VIRACEPT ikke er vist å redusere risikoen for overføring av HIV-viruset gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Lever sykdom: Sikkerhet og effekt av nelfinavir er ikke dokumentert hos pasienter med betydelig underliggende leversykdom. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C som behandles med antiretrovirale midler i kombinasjon, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler i kombinasjon for hepatitt B eller C, se også preparatomtalene for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverrelse av leversykdommen hos slike pasienter, bør man vurdere å avbryte eller seponere behandlingen. Bruk av nelfinavir hos pasienter med moderat leversvikt er ikke undersøkt. I fravær av slike studier bør det utvises forsiktighet, da det kan forekomme en økning av nelfinavirnivå og/eller økning av leverenzymmer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør ikke få kolkisin sammen med VIRACEPT.

Osteonekrose: Selv om det er flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunosuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør informeres om å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Nedsatt nyrefunksjon: Siden nelfinavir i høy grad er bundet til plasmaproteiner, er det lite sannsynlig at det vil bli signifikant fjernet ved hemodialyse eller peritoneal dialyse. Det er derfor ikke nødvendig med særlig forsiktighet eller dosejusteringer hos disse pasientene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør ikke få kolkisin sammen med VIRACEPT.

Diabetes mellitus og hyperglykemi: Nye tilfeller av diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes mellitus er rapportert hos pasienter som behandles med proteasehemmere. Noen av disse pasientene hadde alvorlig hyperglykemi, som i noen tilfeller var assosiert med ketoacidose.

Mange pasienter hadde andre kompliserte sykdomsbilder, hvorav noen krevde behandling med midler som er forbundet med utvikling av diabetes eller hyperglykemi.

Pasienter med hemofili: Det har vært rapporter om økt blødning, inklusive spontane hematomer i huden og hemartros, hos pasienter med hemofili type A og B som behandles med proteasehemmere. Det ble gitt ytterligere faktor VIII til noen pasienter. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandling med proteasehemmere fortsatt eller gjenopptatt, hvis behandlingen var blitt seponert. En årsaks- sammenheng har vært foreslått, selv om virkningsmekanismen ikke har vært belyst. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på risikoen for økt blødning.

Lipodystrofi: Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler har vært forbundet med redistribusjon av kroppsfett (ervert lipodystrofi) hos HIV-pasienter. De langsiktige konsekvensene av denne bivirkningen er foreløpig ukjent. Kunnskap om mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom visceral lipomatose og proteasehemmere og lipoatrofi og nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIs) har vært diskutert. En høyere risiko for lipodystrofi har vært assosiert med individuelle faktorer slik som høy alder, og med legemiddel-relaterte faktorer slik som lenger varighet av antiretroviral behandling og assosierte metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser bør inkludere evaluering av fysiske tegn på redistribusjon av fett. Det bør vurderes å måle fastende serumlipider og blodglukose. Lipidforstyrrelser bør behandles etter kliniske anbefalinger (se pkt. 4.8).

PDE-5 hemmere: Særlig forsiktighet bør utvises ved forskrivning av sildenafil, tadalafil eller vardenafil til behandling av erektil dysfunksjon til pasienter som får VIRACEPT. Samtidig bruk av VIRACEPT sammen med disse legemidlene kan forventes å gi økt konsentrasjon av disse legemidlene og dette kan resultere i tilhørende bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforstyrrelser og forlenget ereksjon (se pkt. 4.5). Bruk av sildenafil foreskrevet til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med VIRACEPT er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reduktase hemmere (statiner): HMG-CoA reduktasehemmere kan interagere med proteasehemmere og øke risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av proteasehemmere med lovastatin eller simvastatin er kontraindisert. Andre HMG-CoA reduktasehemmere kan også interagere med proteasehemmere og bør brukes med forsiktighet.

Samtidig administrasjon av salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinasjonen kan medføre økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nelfinavir metaboliseres hovedsaklig via cytokrom P450 isoenzymene CYP3A4 og CYP2C19 (se pkt. 5.2). Nelfinavir er også en hemmer av CYP3A4. Vurdert ut i fra *in vitro* data, er det liten sannsynlighet for at nelfinavir hemmer andre cytokrom P450 isoformer ved konsentrasjoner innenfor det terapeutiske området.

Kombinasjon med andre legemidler: Det må alltid utvises forsiktighet når VIRACEPT gis samtidig med legemidler som inducerer eller hemmer og/eller er substrater av CYP3A4; slike kombinasjoner kan kreve dosejustering (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Substrater for CYP3A4: Samtidig administrering av følgende legemidler, som er substrater for CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, er kontraindisert:

Terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kinidin, ergotaminderivater, pimozid, oralt administrert midazolam, triazolam, alfuzosin, og sildenafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).

Ved samtidig administrasjon av en proteasehemmer med sildenafil forventes en betydelig økning av sildenafilkonsentrasjonen og det kan resultere i en økning av sildenafilassosierte bivirkninger, inkludert hypotensjon, synsdring og priapisme.

For andre substrater av CYP3A4 kan det være nødvendig med en dosereduksjon eller vurdering av et alternativ (tabell 1).

Samtidig administrasjon av nelfinavir og flutikasonpropionat kan øke plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat. Vurder alternativer som ikke metaboliseres via CYP3A4, slik som beklometason. Samtidig bruk av trazodon og nelfinavir kan øke plasmakonsentrasjonene av trazodon, og en lavere trazondose bør vurderes.

Samtidig administrasjon av nelfinavir med simvastatin eller lovastatin kan gi signifikante økninger av simvastatin og lovastatin plasmakonsentrasjoner og er kontraindisert (se pkt. 4.3). Vurder alternativer som ikke er substrater av CYP3A4, slik som pravastatin eller fluvastatin. Andre HMG-CoA reduktasehemmere kan også interagere med proteasehemmere og bør brukes med forsiktighet.

Samtidig administrasjon av salmeterol og VIRACEPT anbefales ikke. Kombinasjonen kan medføre økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.

Samtidig administrasjon av warfarin og VIRACEPT kan påvirke konsentrasjonen av warfarin. Det anbefales at internasjonal normalisert ratio (INR) monitoreres nøye ved behandling med VIRACEPT, spesielt ved behandlingsstart.

Legemidler som inducerer metabolske enzymer: Potente indukere av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, fenobarbital og karbamazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av nelfinavir og samtidig administrasjon er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av legemidler som inducerer CYP3A4.

Midazolam plasmakonsentrasjoner forventes å være signifikant høyere når midazolam gis oralt og skal derfor ikke administreres samtidig med nelfinavir. Parenteralt midazolam sammen med nelfinavir skal administreres i en intensivavdeling ved et sykehus for å sikre nøye klinisk monitorering. Dosejustering for midazolam skal vurderes dersom det administreres mer enn en enkeltdose (tabell 1).

Legemidler som hemmer metabolske enzymer: Samtidig administrering av nelfinavir og en potent CYP3A4-hemmer; ketokonazol, resulterte i en 35 % økning i nelfinavirs plasma AUC. Denne forandringen er ikke betraktet som klinisk signifikant, og det er unødvendig med dosetilpasning når ketokonazol og VIRACEPT tas samtidig. Vurdert ut i fra de metabolske profilene vil man ikke forvente en klinisk relevant legemiddelinteraksjon med andre spesifikke CYP3A4-hemmere (f.eks. flukonazol, itrakonazol, klaritromycin, erytromycin), men man kan likevel ikke utelukke denne muligheten.

Interaksjoner med nelfinavir for utvalgte legemidler som beskriver nelfinavirs påvirkning av farmakokinetikken til legemiddel som er administrert samtidig, og for andre legemidlers påvirkning på farmakokinetikken til nelfinavir, er angitt i tabell 1.

Tabell 1: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIs)		
		Klinisk signifikante interaksjoner er <u>ikke</u> observert mellom nelfinavir og nukleosidanaloger. På nåværende tidspunkt, er det ingen bevis for mangelfull effekt av zidovudin i sentralnervesystemet som kan assosieres med den beskjedne reduksjonen av zidovudin-nivå i plasma når det administreres samtidig med nelfinavir. Siden det er anbefalt at didanosin skal administreres på tom mage, bør VIRACEPT administreres (med mat) en time etter eller mer enn 2 timer før didanosin.
Proteasehemmere		
Ritonavir 500 mg enkeltdose (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig 6 dager)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir Cmax ↔ Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ritonavir 500 mg to ganger daglig, 3 doser (nelfinavir 750 mg enkeltdose)	Ritonavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ritonavir 100 mg eller 200 mg to ganger daglig (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig, administrert om morgenen)	Ritonavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 30 % M8 metabolitt AUC ↑ 74 %	Det var ingen signifikante forskjeller mellom lave doser av ritonavir (enten 100 eller 200 mg to ganger daglig) for effekt på AUC for nelfinavir og M8. Klinisk relevans av disse funn er ikke klarlagt.
Ritonavir 100 mg eller 200 mg to ganger daglig (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig, administrert om kvelden)	Ritonavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metabolitt AUC ↑ 86 %	
Indinavir 800 mg enkeltdose (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig x 7 dager)	Indinavir AUC ↑ 51% Indinavir Cmax ↔ Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Sikkerheten ved kombinasjonen indinavir + nelfinavir er ikke klarlagt.
Indinavir 800 mg hver 8. time x 7 dager (nelfinavir 750 mg enkeltdose)	Indinavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 83 %	
Sakinavir 1200 mg enkeltdose (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig x 4 dager)	Sakinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	
Sakinavir 1200 mg tre ganger daglig (nelfinavir 750 mg enkeltdose)	Sakinavirkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 30 %	

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Amprenavir 800 mg tre ganger daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg en gang daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Ingen dosejustering er nødvendig for noen av legemidlene.
Delavirdin 400 mg tre ganger daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Sikkerhet ved kombinasjonen er ikke klarlagt; kombinasjon anbefales ikke.
Nevirapin		Ingen dosejustering er nødvendig når nevirapin administreres med nelfinavir.
Antiinfektiva		
Rifabutin 300 mg en gang daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Dosereduksjon av rifabutin til 150 mg en gang daglig er nødvendig når nelfinavir 750 mg tre ganger daglig eller 1250 mg to ganger daglig og rifabutin administreres samtidig.
Rifabutin 150 mg en gang daglig (nelfinavir 750 mg tre ganger daglig)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Dosereduksjon av rifabutin til 150 mg en gang daglig er nødvendig når nelfinavir 750 mg tre ganger daglig eller 1250 mg to ganger daglig og rifabutin administreres samtidig.
Rifampicin 600 mg en gang daglig x 7 dager (nelfinavir 750 mg hver 8. time x 5-6 dager)	Rifampicin konsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Samtidig bruk av rifampicin med nelfinavir er kontraindisert.
Ketokonazol	Ketokonazolkonsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Samtidig administrasjon av nelfinavir og en sterk hemmer av CYP3A, ketokonazol, resulterte i 35 % økning av nelfinavir plasma AUC. Endringene i nelfinavir konsentrasjonene er ikke ansett å være klinisk signifikant og ingen dosejustering er nødvendig når ketokonazol and nelfinavir administreres samtidig.
Orale prevensjonsmidler		
17-α-Etinyløstradiol 35 µg en gang daglig x 15 dager (nelfinavir 750 mg hver 8. time x 7 dager)	Etinyløstradiol AUC ↓ 47 % Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Prevensjonsmidler med etinyl-østradiol bør ikke administreres samtidig med nelfinavir. Alternative prevensjonsmidler bør vurderes.
Noretindron 0,4 mg en gang daglig x 15 dager (nelfinavir 750 mg hver 8. time x 7 dager)	Noretindron AUC ↓ 18 % Nelfinavirkonsentrasjoner ikke målt	Prevensjonsmidler med noretindron bør ikke administreres samtidig med nelfinavir. Alternative prevensjonsmidler bør vurderes.

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
HMG-CoA reduktasehemmere (Statiner)		
		Siden økte konsentrasjoner av HMG-CoA reduktasehemmere kan forårsake myopati, inkludert rhabdomyolyse, anbefales ikke kombinasjonen av disse legemidlene med nelfinavir.
Simvastatin eller lovastatin (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ konsentrasjoner ikke målt	Kombinasjon av simvastatin, eller lovastatin og nelfinavir er kontraindisert (se kontraindikasjoner).
Atorvastatin 10 mg en gang daglig (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig)	Atorvastatin AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC konsentrasjoner ikke målt	Metabolismen av atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A4. Når atorvastatin brukes samtidig med nelfinavir, bør lavest mulig dose av atorvastatin administreres.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Metabolismen av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A4 og interaksjoner med nelfinavir forventes ikke. Hvis behandling med HMG-CoA reduktasehemmere er indisert i kombinasjon med nelfinavir, anbefales pravastatin eller fluvastatin. Rosuvastatin kan også administreres med nelfinavir, men pasientene skal monitoreres.
Midler mot kramper		
Fenytoin 300 mg en gang daglig x 7 dager (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig x 14 dager)	Fenytoin AUC ↓ 29 % Fritt fenytoin ↓ 28 %	Ingen dosejustering for nelfinavir anbefales. Nelfinavir kan medføre redusert AUC for fenytoin; fenytoinkonsentrasjonen bør derfor monitoreres ved samtidig bruk av nelfinavir.
Protonpumpehemmere		
Omeprazol 20 mg to ganger daglig x 4 dager, administrert 30 minutter før nelfinavir (nelfinavir 1250 mg to ganger daglig x 4 dager)	Omeprazol konsentrasjoner ikke målt Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir Cmax ↓ 37 % Nelfinavir Cmin ↓ 39 % M8 metabolitt AUC ↓ 92 % M8 metabolitt Cmax ↓ 89 % M8 metabolitt Cmin ↓ 75 %	Omeprazol skal ikke administreres samtidig med nelfinavir. Absorpsjonen av nelfinavir kan bli redusert i situasjoner med forhøyet pH i maven, uansett årsak. Samtidig administrasjon av nelfinavir med omeprazol kan medføre tap av virologisk respons og samtidig bruk er derfor kontraindisert. Forsiktighet anbefales når nelfinavir administreres samtidig med andre protonpumpehemmere.

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelevelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Sedativa/Anxiolytika		
Midazolam	Ingen legemiddelinteraksjonsstudie er utført vedrørende samtidig administrasjon av nelfinavir med benzodiazepiner.	Midazolam er i stor utstrekning metabolisert via CYP3A4. Samtidig administrasjon av midazolam med nelfinavir kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Basert på data for andre CYP3A4 hemmere, forventes plasmakonsentrasjonen av midazolam å være signifikant høyere når midazolam gis oralt. Nelfinavir skal derfor ikke gis samtidig med oralt administrert midazolam. Dersom nelfinavir administreres samtidig med parenteral midazolam, bør dette gjøres i en intensivavdeling ved et sykehus eller under lignende forhold som sikrer nøye klinisk monitoring og tilfredsstillende medisinsk oppfølging i tilfelle respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det er administrert mer enn en enkeltdose midazolam.
H1 reseptorantagonister, 5-HT agonister		
Terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir øker plasmakonsentrasjonen av terfenadin. Lignende interaksjoner er sannsynlig for astemizol og cisaprid.	Nelfinavir må ikke administreres samtidig med terfenadin, astemizol eller cisaprid, på grunn av potensiale for alvorlig og/eller livstruende hjertearytmier.
Endotelinreseptorantagonister		
Bosentan	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan og nelfinavir kan øke plasmanivå av bosentan.	Ved samtidig administrasjon med nelfinavir bør pasientens tolerabilitet overfor bosentan monitoreres.
Analgetika		
Metadon 80 mg + 21 mg en gang daglig > 1 måned (nelfinavir 250 mg to ganger daglig x 8 dager)	Metadon AUC ↓ 47 %	Ingen av pasientene opplevde abstinenssymptomer i denne studien. På grunn av farmakokinetiske endringer kan det likevel forventes at noen pasienter som får denne kombinasjonen, kan oppleve abstinenssymptomer og kreve en oppjustering av metadondosen. Metadon AUC kan bli redusert ved samtidig administrasjon med nelfinavir; en oppjustering av metadondosen kan derfor være påkrevet ved samtidig bruk av nelfinavir.

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Inhalerte/nasale steroider		
Flutikason	↑ Flutikason	Samtidig bruk av flutikasonpropionat og VIRACEPT kan øke plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat. Brukes med forsiktighet. Vurder alternativer til flutikasonpropionat, som ikke metaboliseres via CYP3A4, slik som beklometason, særlig ved langvarig bruk.
Antidepressiva		
Trazodon	↑ Trazodon	Samtidig bruk av trazodon og VIRACEPT kan øke plasmakonsentrasjonene av trazodon. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.
PDE-5 hemmere for behandling av pulmonær arteriell hypertensjon (PAH)		
Tadalafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av tadalafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av tadalafil.	Samtidig administrasjon av tadalafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon med VIRACEPT anbefales ikke.
Sildenafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av sildenafil.	Sildenafil er kontraindisert når det administreres sammen med VIRACEPT (se kontraindikasjoner).
PDE-5 hemmere for behandling av erektil dysfunksjon (ED)		
Tadalafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av tadalafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av tadalafil.	Brukes med økt monitorering for bivirkninger forbundet med økt eksponering av tadalafil.
Sildenafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av sildenafil.	Sildenafil startdose som ikke overskrider 25 mg i løpet av 48 timer. Brukes med økt monitorering for bivirkninger forbundet med økt eksponering av sildenafil.
Vardenafil	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av vardenafil og nelfinavir kan øke plasmanivå av vardenafil.	Brukes med økt monitorering for bivirkninger forbundet med økt eksponering av vardenafil.
Giktmidler		
Kolkisin	Er ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin og nelfinavir kan øke plasmanivå av kolkisin.	En reduksjon av kolkisindosen eller avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon dersom behandling med nelfinavir er nødvendig. Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon skal ikke gis kolkisin sammen med nelfinavir (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område (nelfinavir dose brukt i studie)	Effekt på legemiddelevelnivå % endring	Anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon
Urtepreparater		
<i>Johannesurt</i>	Plasmanivå av nelfinavir kan reduseres ved samtidig bruk av Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette er på grunn av at Johannesurt induserer legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller transportproteiner.	Preparater som inneholder Johannesurt må ikke brukes samtidig med nelfinavir. Dersom en pasient allerede bruker Johannesurt, skal bruk av Johannesurt seponeres, virusnivå kontrolleres og hvis mulig nelfinavirnivå. Nelfinavirnivå kan øke ved seponering av Johannesurt, og det kan være behov for å justere nelfinavirdosen. Den induserende effekten av Johannesurt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet bruk.

↑ Indikerer økning, ↓ indikerer nedgang, ↔ indikerer minimal endring (< 10 %)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det ble ikke observert behandlingsrelaterte bivirkninger i reproduksjons toksisitetsstudier i rotter ved doser som gir systemisk eksponering tilsvarende det som er observert ved klinisk relevant dose. Det foreligger begrenset klinisk erfaring fra gravide kvinner. VIRACEPT skal bare gis under graviditet dersom den forventede nytten rettfærdiggjør den potensielle risikoen for fosteret.

For å unngå overføring av HIV, anbefales det at HIV-smittede kvinner ikke under noen omstendighet skal amme sine spedbarn. Studier med diende rotter viste at nelfinavir utskilles i brystmelk. Det finnes ikke tilgjengelige data som omhandler utskillelse av nelfinavir i brystmelk hos menneske. Mødre må instrueres til å avbryte ammingen hvis de får behandling med VIRACEPT.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

VIRACEPT har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten ved bruk av VIRACEPT 250 mg tabletter ble undersøkt i kontrollerte kliniske studier med over 1300 pasienter. Majoriteten av pasientene i disse studiene mottok enten 750 mg tre ganger daglig alene eller i kombinasjon med nukleosidanaloger, eller 1250 mg to ganger daglig i kombinasjon med nukleosidanaloger. Følgende uønskede hendelser, med minst en mulig sammenheng med nelfinavir (dvs. bivirkninger), ble hyppigst rapportert: diaré, kvalme og utslett. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger fra kliniske studier med nelfinavir

Bivirkninger i kliniske studier er sammenfattet i tabell 2. Listen inkluderer også tydelige laboratorieabnormiteter som er observert med nelfinavir (ved uke 48).

Tabell 2: Forekomst av bivirkninger og tydelige laboratorieabnormiteter fra fase II og fase III studier. (Svært vanlige ($\geq 10\%$); vanlige ($\geq 1\%$ og $< 10\%$))

Kroppssystem	Bivirkninger
Reaksjonshyppighet	
Grad 3&4	Alle grader
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige	Diaré
Vanlige	Kvalme, flatulens
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige	Utslett
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, nøytrofeni, økt kreatininfosfokinase i blod, redusert nøytrofil-tall

Barn og nyfødte barn:

Totalt ca. 400 pasienter fikk nelfinavir i behandlingsstudier med barn (studiene 524, 556, PACTG 377/725 og PENTA-7) i opptil 96 uker. Bivirkningsprofilen, sett under de kliniske studiene med barn, var lik som for voksne. Diaré var den mest vanlige rapporterte bivirkningen hos barn. Nøytrofeni/leukopeni var den hyppigst observerte unormale laboratorieverdien. I løpet av disse studiene var det færre enn 13 % av pasientene totalt som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger.

Erfaringer med nelfinavir etter markedsføring

Alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger fra spontanrapportering etter markedsføring (der nelfinavir ble tatt som eneste proteasehemmer eller i kombinasjon med annen retroviral terapi), ikke tidligere nevnt i pkt. 4.8, og der det ikke kan utelukkes en kausal forbindelse til nelfinavir, er oppsummert under. Da disse dataene kommer fra spontanrapporteringssystemet, kan frekvensen av bivirkningene ikke bekreftes.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Hypersensitivitet inklusive bronkospasme, feber, kløe, ansiktsødem og utslett makulopapuløst eller buløs dermatitt.

Stoffskifte- og ernæringsbeleggende sykdommer:

Mindre vanlige - sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler har vært assosiert med redistribusjon av kroppsfett (ervert lipodystrofi) hos HIV-pasienter, inklusive tap av subkutan fettbering og i ansikt, økt intraabdominalt- og visceralt fett, brysthypertrofi og fettansamling i mælke (lipohypertrofisk tyrenakke).

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Utvikling av diabetes mellitus, eller forverring av eksisterende diabetes mellitus.

Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlige ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Oppkast, pankreatitt/økt amylase i blod.

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Oppblåst mage.

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatitt, økning av leverenzymene og gulsot når nelfinavir brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Forhøyet kreatininfosfokinase i blod, myalgi, myositt og rbdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med proteasehemmere, spesielt når disse ble gitt sammen med nukleosidanaloger.

Karsykdommer:

Sjeldne ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Økt spontan blødningstendens hos pasienter med hemofili.

Hud- og underhudssykdommer:

Svært sjeldne ($\leq 0,01\%$), *inklusive isolerte rapporter*: Erythema multiforme.

Barn:

Ytterligere bivirkninger er rapportert etter markedsføring og er angitt under. Da disse dataene kommer fra det spontane rapporteringssystemet, er hyppigheten av bivirkningene ikke kjent: hypertriglyseridemi, anemi, økt melkesyre i blod og pneumoni.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler har vært assosiert med metallolke forstyrrelser slik som økning av triglyserider i blod, økning av kolesterol i blod, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Hos HIV-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Erfaring med akutt overdosering av VIRACEPT hos mennesker er begrenset. Det foreligger ingen spesifikk antidot for overdoser av nelfinavir. Om nødvendig bør eliminasjon av det uabsorberte legemiddel oppnås gjennom oppkast eller maveskylling. Administrering av aktivt kull kan også brukes for å fjerne uabsorbert nelfinavir. Da nelfinavir er sterkt proteinbundet, er det ikke sannsynlig at dialyse kan fjerne legemidlet fra blodet i vesentlig grad.

Overdosering med nelfinavir kan teoretisk forbindes med QT-forlengelse i EKG (se også pkt. 5.3). Det anbefales å overvåke overdoserte pasienter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Direkte virkende antivirale midler, ATC kode: J05A E04

Virkningsmekanisme: HIV-protease er et enzym som er nødvendig for proteolytiske spalting av virale polyprotein-førøpere for de individuelle proteiner som finnes ved infektøs HIV. Spaltingen av disse virale polyproteinene er essensiell for modningen av infektøse virus. Nelfinavir bindes reversibelt til det aktive setet til HIV-protease og forebygger spalting av polyproteiner, som igjen resulterer i dannelsen av umodne, ikke-infektøse viruspartikler.

Antiviral aktivitet in vitro: Nelfinavirs antivirale aktivitet *in vitro* er vist i både HIV akutte og kroniske infeksjoner i lymfoblastoide cellelinjer, perifere blodlymfocytter og monocytter/makrofager.

Nelfinavir viste aktivitet overfor et bredt spekter av laboratoriestammer og kliniske isolater av HIV-1 og HIV-2 stammen ROD. EC₉₅ (95 % effektiv konsentrasjon) nelfinavir varierte fra 7 til 111 nM (middelverdi på 58 nM). Nelfinavir viste additiv til synergistisk effekt overfor HIV i kombinasjon med revers transkriptase hemmerne zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) og stavudin (d4T), uten økt cytotoxisitet.

Resistens: Viral resistens for nelfinavir kan forekomme via virale proteasemutasjoner vedaminosyreposisjonene 30, 88 og 90.

In vitro: HIV-isolater med redusert følsomhet for nelfinavir ble selektert *in vitro*. HIV-isolater fra selekterte pasienter behandlet med nelfinavir alene eller i kombinasjon med revers transkriptasehemmere ble testet for endringer i fenotype (n=19) og genotype (n=195, hvorav 157 var evaluerbare) i kliniske studier over en periode på 2 til 82 uker. En eller flere virale protease mutasjoner ved aminosyreposisjoner 30, 35, 36, 46, 71, 77 og 88 ble oppdaget i > 10 % av pasientene med evaluerbare isolater. Av 19 pasienter som det ble gjort både fenotyping og genotyping av på kliniske isolater, viste 9 pasient isolater redusert følsomhet (5 til 93 ganger) overfor nelfinavir *in vitro*. Isolater fra alle 9 pasienter hadde en eller flere mutasjoner i det virale proteasegenet. Aminosyreposisjon 30 var tilsynelatende stedet med hyppigst mutasjoner.

Kryssresistens in vitro: HIV isolater fra 5 pasienter behandlet med nelfinavir viste en 5- til 93-gangers reduksjon i nelfinavir følsomhet *in vitro* sammenlignet med korresponderende baseline isolater, men viste ikke en tilsvarende nedgang i følsomhet overfor indinavir, ritonavir, saquinavir eller amprenavir *in vitro*. Motsatt, etter ritonavirbehandling viste 6 av 7 kliniske isolater med nedsatt ritonavir følsomhet (8- til 113-ganger) *in vitro* sammenlignet med baseline, også nedsatt følsomhet overfor nelfinavir *in vitro* (5- til 40 ganger). Et HIV isolat fra en pasient som fikk saquinavirbehandling viste nedsatt følsomhet overfor saquinavir (7 ganger), men viste ikke tilsvarende nedgang i følsomhet overfor nelfinavir. Kryssresistens mellom nelfinavir og revers transkriptasehemmere er lite sannsynlig fordi ulike målensymer er involvert. Kliniske isolater (n=5) med nedsatt følsomhet overfor zidovudin, lamuvidin eller nevirapin, beholdt full følsomhet overfor nelfinavir *in vitro*.

In vivo: Total insidens av D30N mutasjonen i viral protease i evaluerbare isolater (n=157) fra pasienter som fikk nelfinavir monoterapi eller nelfinavir i kombinasjon med zidovudin og lamivudin eller stavudin var 54,8 %. Total insidens av andre mutasjoner assosiert med primær proteasehemmerresistens var 9,6 % for L90M substitusjon, mens substitusjoner ved 48, 82 og 84 ikke ble observert.

Kliniske farmakodynamiske data: Det er dokumentert at behandling med nelfinavir alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler reduserer virusmengde og øker CD4-celletallet ved HIV-1 seropositive pasienter. Reduksjon i HIV RNA, som ble observert ved monoterapi med nelfinavir, var mindre uttalt og av kortere varighet. Nelfinavirs virkning (alene eller kombinert med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører for sykdomsaktivitet, CD4-tall og viralt RNA ble evaluert i flere studier HIV-1 smittede pasienter.

Effekten av et regime med dosering to ganger daglig er evaluert opp mot regime med dosering tre ganger daglig med VIRACEPT 250 mg tabletter, hovedsaklig hos pasienter som tidligere ikke har vært behandlet med proteasehemmere. En randomisert åpen studie sammenliknet HIV RNA suppresjon oppnådd ved administrering av nelfinavir 1250 mg to ganger daglig versus nelfinavir 750 mg tre ganger daglig hos proteasehemmer-naïve pasienter som også fikk behandling med stavudin (30-40 mg to ganger daglig) og lamivudin (150 mg to ganger daglig).

Andel av pasienter med HIV RNA under LOQ (sensitive and ultrasensitive assays) ved uke 48				
Assay	Analyser	Viracept to ganger daglig (%)	Viracept tre ganger daglig (%)	95 % KI
Sensitive	Observerte data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrasensitive	Observerte data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Regimet med dosering to ganger daglig førte til statistisk signifikant høyere topper i plasmanivå for nelfinavir i forhold til regimet med dosering tre ganger daglig. Små, ikke statistisk signifikante forskjeller ble observert i andre farmakokinetiske parametere uten at det tilsier at det er fordeler ved det ene regimet fremfor det andre. Selv om studie 542 ikke viste noen statistisk signifikante forskjeller

mellom de to regimene når det gjaldt effekt i en hovedsakelig antiretroviral naiv pasientpopulasjon, er signifikansen av disse funnene i antiretrovialt behandlede pasienter ukjent.

I en studie med 297 HIV-1 seropositive pasienter som ble behandlet med zidovudin i kombinasjon med lamivudin samt nelfinavir (i to forskjellige doser), eller med zidovudin og lamivudin alene, var det gjennomsnittlige CD4 tall ved baseline 288 celler/mm³ og den gjennomsnittlige plasma HIV RNA ved baseline var 5,1 log¹⁰ kopier/ml (160,394 kopier/ml). Den gjennomsnittlige reduksjon i plasma HIV RNA med et PCR assay (< 400 kopier/ml) ved 24 uker var 2,33 log¹⁰ hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, sammenliknet med 1,34 log¹⁰ hos pasienter som fikk behandling med zidovudin og lamivudin alene. Ved 24 uker var prosentandelen av pasienter hvis plasma HIV RNA hadde blitt redusert til et nivå under deteksjonsgrensen for assayet (< 400 kopier/ml) 81 % og 8 % for gruppene behandlet med henholdsvis nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, zidovudin og lamivudin, og zidovudin og lamivudin i kombinasjon. Gjennomsnittlige CD4 tall ved 24 uker ble økt med 150 og 95 celler/mm³ for gruppene behandlet med henholdsvis nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, zidovudin og lamivudin, og zidovudin og lamivudin i kombinasjon. Etter 48 uker var ca 75 % av pasientene som fikk behandling med nelfinavir 750 mg tre ganger daglig, zidovudin og lamivudin fortsatt under deteksjonsgrensen for assayet (< 400 kopier/ml); gjennomsnittlig økning av CD4 tallene for sistnevnte gruppe var 198 celler/mm³ ved 48 uker.

Ingen viktige forskjeller angående sikkerhet eller toleranse ble observert mellom to ganger daglig og tre ganger daglig doseringsgruppene. Like stor andel pasienter i hver gruppe fikk bivirkninger av forskjellig intensitet, uavhengig av sammenhengen med studiens medisinering.

Plasmanivåer for noen HIV-1 proteasehemmere som hovedsaklig metaboliseres via CYP3A4, kan øke ved samtidig administrering av lavdose ritonavir, som er en inhibitor av denne metabolismen. Behandlingsregime for flere proteasehemmere som er utsatt for denne interaksjonen krever samtidig administrering av lavdose ritonavir (forsterkning) for å øke plasmanivåer og optimalisere antiviral effekt. Plasmanivåer av nelfinavir, som hovedsaklig metaboliseres via CYP2C19 og kun delvis via CYP3A4, øker i liten grad ved samtidig administrering med ritonavir, og derfor krever ikke nelfinavir samtidig administrering med lavdose ritonavir. To studier har sammenlignet sikkerhet og effekt av nelfinavir (ikke forsterket) sammen med proteasehemmere forsterket med ritonavir, alle i kombinasjon med andre antiretroviral legemidler.

Studie M98-863 er en randomisert, dobbeltblindet studie med 653 pasienter som ikke tidligere var behandlet med antiretrovirale legemidler, der lopinavir/ritonavir (400/100 mg to ganger daglig, n=326) ble sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig, n=327), hvert regime i kombinasjon med lamivudin (150 mg to ganger daglig) og stavudin (40 mg to ganger daglig). Median HIV-1 RNA ved baseline var 4,98 log¹⁰ kopier/ml og 5,01 log¹⁰ kopier/ml i henholdsvis nelfinavir og lopinavir/ritonavir behandlingsgruppen. Median CD4+ celletall ved baseline var 232 celler/mm³ i begge gruppene. Ved uke 48 hadde 63 % av nelfinavirpasientene og 75 % av lopinavir/ritonavir pasientene HIV-1 RNA < 400 kopier/ml, mens 52 % nelfinavirpasienter og 67 % lopinavir/ritonavir pasienter hadde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml ("intent-to-treat", mangler=behandlingssvikt). Ved uke 48 var den gjennomsnittlige økningen fra baseline i CD4+ celletall 195 celler/mm³ og 207 celler/mm³ i henholdsvis nelfinavirgruppen og lopinavir/ritonavir gruppen. En statistisk signifikant høyere andel av pasientene i lopinavir/ritonavir gruppen hadde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, sammenlignet med nelfinavirgruppen, etter 48 ukers behandling.

Studie APV3002 er en randomisert, åpen studie med 649 pasienter med fremskreden HIV-sykdom som ikke tidligere var behandlet med antiretrovirale legemidler. Studien sammenlignet fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg fire ganger daglig, n=322) med nelfinavir (1250 mg to ganger daglig, n=327), hvert regime i kombinasjon med lamivudin (150 mg to ganger daglig) og abacavir (300 mg to ganger daglig). Median HIV-1 RNA ved baseline var 4,8 log¹⁰ kopier/ml i begge behandlingsgruppene. Median CD4+ celletall ved baseline var 177 og 166 x 10⁶ celler/l for henholdsvis nelfinavirgruppen og fosamprenavir/ritonavir gruppen. Ved uke 48 hadde 68 % av pasientene i gruppen behandlet med nelfinavir og 69 % av pasientene behandlet med fosamprenavir/ritonavir plasma HIV-1 RNA < 400 kopier/ml, mens 53 % i nelfinavirgruppen og 55 % i fosamprenavir/ritonavir gruppen hadde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml ("intent-to-treat",

tilbakefall/avbrytelse=behandlingssvikt). Median økning i CD4+ celltall fra baseline i løpet av 48 uker var 207 celler/mm³ og 203 celler/mm³ for henholdsvis nelfinavirgruppen og fosamprenavir/ritonavir gruppen. Virologisk behandlingssvikt var større i nelfinavirgruppen (17 %) enn i fosamprenavir/ritonavir gruppen (7 %). Resistens overfor NRTI som plutselig oppstod under behandling, var signifikant mindre hyppig med fosamprenavir/ritonavir sammenliknet med nelfinavir (13 % versus 57 %; p < 0,001).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til nelfinavir er evaluert for friske frivillige og for HIV-smittede pasienter. Ingen vesentlige forskjeller er observert mellom friske og HIV-smittede pasienter.

Absorpsjon: Etter én eller flere perorale doser på 500 til 750 mg (to til tre tabletter à 250 mg) sammen med måltid, ble max-verdier for nelfinavirs plasmakonsentrasjoner normalt oppnådd etter 2-4 timer.

Etter flere doser med 750 mg hver 8. time i 28 dager (steady-state) var C_{max} 3-4 µg/ml og plasmakonsentrasjonen før neste dose (trough) var 1-3 µg/ml. En større enn dose-proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen til nelfinavir ble observert etter enkeltdoser. Dette ble imidlertid ikke observert ved gjentatt dosering.

En farmakokinetisk studie med HIV-positive pasienter sammenliknet mulige doser på 1250 mg to ganger daglig med multiple doser av 750 mg tre ganger daglig i 28 dager. Pasientene som fikk behandling med VIRACEPT to ganger daglig (n=10) oppnådde en C_{max} av nelfinavir på 4,0 ± 0,8 µg/ml og minimums-konsentrasjoner morgen og kveld på henholdsvis 2,2 ± 1,3 µg/ml og 0,7 ± 0,4 µg/ml. Pasientene som fikk behandling med VIRACEPT tre ganger daglig (n=11) oppnådde en C_{max} av nelfinavir på 3,0 ± 1,6 µg/ml og minimums-konsentrasjoner morgen og kveld på henholdsvis 1,4 ± 0,6 µg/ml og 1,0 ± 0,5 µg/ml. Forskjellen mellom minimums-konsentrasjoner morgen og kveld for regimer og regimer ble også observert i friske frivillige som fikk doser ved presise 8- eller 12-timers intervaller.

Farmakokinetikken til nelfinavir er lik ved to ganger daglig og tre ganger daglig administrering. Hos pasienter var AUC₀₋₂₄ 52,8 ± 15,7 µg time/ml etter administrering av 1250 mg to ganger daglig (n=10), og 43,6 ± 17,8 µg time/ml etter administrering av 750 mg tre ganger daglig (n=11). Trough legemiddeleksponering holder seg minst tyve ganger høyere enn den gjennomsnittlige IC₉₅ gjennom doseringsintervallet for begge regimer. Den kliniske relevans av å relatere *in vitro* verdier til legemiddelpotens og klinisk utbytte er ikke fastslått. En større enn dose-proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen for nelfinavir ble observert etter enkeltdoser, men ikke når flere doser ble gitt.

Den absolutte biotilgjengelighet til VIRACEPT er ikke fastsatt.

Effekt av mat ved oral absorpsjon

Matinntak øker nelfinavireksponering og reduserer farmakokinetiske variabler for nelfinavir sammenliknet med fastende tilstand. I en studie fikk friske frivillige en enkeltdose med 1250 mg av VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastende mage eller etter matinntak (tre måltider med forskjellig kalori- og fettinnhold). I en annen studie fikk friske frivillige enkeltdoser med 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastende mage eller etter matinntak (to måltider med forskjellig fetthold). De to studieresultatene er oppsummert under.

Økning i AUC, C_{max} og T_{max} for nelfinavir etter matinntak i forhold til fastende mage, i tilslutning til 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antall kcal	% fett	Antall personer	Økning i ganger AUC	Økning i ganger C _{max}	Økning i T _{max} (timer)
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

Økning i nelfinavir AUC, C_{max} og T_{max} etter matinntak med lavt fettinnhold (20%) versus høyt fettinnhold (50%) i forhold til fastende mage, i tilslutning til 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)

Antall kcal	% fett	Antall personer	Økning i ganger AUC	Økning i ganger C _{max}	Økning i T _{max} (timer)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Nelfinavireksponeringen øker ved økt kalori- eller fettinnhold i måltider som tas sammen med VIRACEPT.

Distribusjon: Nelfinavir i serum er sterkt proteinbundet ($\geq 98\%$). Estimerte distribusjonsvolumer hos både dyr og mennesker er 2-7 liter/kg, noe som oversteg total kroppsvæske og antyder ekstensiv penetrering av nelfinavir til vev.

Metabolisering: *In vitro* studier viste at multiple cytokrom P-450 isoformer, inkludert CYP3A, CYP2C19/C9 og CYP2D6, er ansvarlig for metabolismen av nelfinavir. En hovedmetabolitt og flere mindre oksidative metabolitter ble funnet i plasma. Den oksidative hovedmetabolitten, M8 (*tert-butyl* hydroksynelfinavir), har samme *in vitro* antivirale aktivitet som det opprinnelige legemidlet og dannelsen katalyseres av polymorft cytokrom CYP2C19. Videre degradering av M8 synes å katalyseres av CYP3A4. Hos pasienter med normal CYP2C19-aktivitet er plasmanivåene til denne metabolitten ca 25 % av den totale plasma nelfinavir-relaterte konsentrasjonen. Hos pasienter med svak CYP2C19 metabolisering eller hos pasienter som samtidig får sterke CYP2C19 hemmere (se pkt. 4.5), forventes det at plasmanivåene av nelfinavir vil være økt, men nivåene av *tert-butyl* hydroksynelfinavir vil være ubetydelige eller ikke-målbare.

Eliminasjon: Clearance bestemt etter perorale enkeltoser (24-33 l/time) og ved gjentatt peroral dosering (26-61 l/time) indikerer at nelfinavir har normal til høy biologisk tilgjengelighet i leveren. Terminal halveringstid i plasma var normalt 3,0 til 5 timer. Hoveddelen (87 %) av en oral dose på 750 mg ¹⁴C-nelfinavir ble gjenfunnet i feces; total fekal radioaktivitet besto av nelfinavir (22 %) og mange oksidative metabolitter (78 %). Kun 1-2 % av dosen ble gjenfunnet i urin, hvor uendret nelfinavir var hovedkomponenten.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner:

Barn:

Hos barn mellom 2 og 13 år er clearance av peroralt inntatt nelfinavir ca 2-3 ganger høyere enn for voksne, med store interindividuelle forskjeller. Administrering av VIRACEPT pulver eller tabletter i en dose på ca 25-30 mg/kg tre ganger daglig sammen med mat, gir steady-state plasmakonsentrasjoner som er lignende de man får hos voksne pasienter som mottar 750 mg tre ganger daglig.

Farmakokinetikken for nelfinavir er undersøkt i 5 studier hos barn i alderen fra fødsel til 13 år. Pasientene fikk VIRACEPT enten tre ganger daglig eller to ganger daglig, sammen med mat. Doseringsregimene og tilhørende AUC₂₄-verdier er oppsummert under.

Sammendrag av ”steady-state” AUC₂₄ av nelfinavir i barnestudier

Protokoll nr.	Doseringsregime ¹	N ²	Alder	Matinntak med Viracept	AUC ₂₄ (mg.t/liter) aritmetisk gjennomsnitt ± standardavvik (SD)
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg tre ganger daglig	14	2-13 år	Pulver med melk, morsmelkerstatning, pudding, eller vann, som del av et lett måltid eller tablett sammen med et lett måltid	56,1 ± 27,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg to ganger daglig	6	3-11 år	Med mat	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg tre ganger daglig	4	2-9 måneder	Med melk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg to ganger daglig	12	2-9 måneder	Med melk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg to ganger daglig	10	6 uke	Pulver med vann, melk, morsmelkerstatning, soyabasert morsmelkerstatning, soyamelk, eller kosttillegg	44,1 ± 27,4
			1 uke		45,8 ± 32,1

¹ Protokollspesifisert dose (reelt dosespekter)

² N: antall personer med evaluerbare farmakokinetiske resultater

C_{trough}-verdier er ikke presentert i tabellen fordi de ikke er tilgjengelige i alle studiene

Farmakokinetiske data er også tilgjengelig for 86 pasienter (i alderen 2 til 12 år) som fikk VIRACEPT 25-35 mg/kg tre ganger daglig i studie AG1343-556. Farmakokinetiske data fra studie AG1343-556 var mer variable enn data fra andre studier utført med barn; 95 % konfidensintervall for AUC₂₄ var 9 til 121 mg.t/liter.

Generelt er bruk av VIRACEPT hos barn assosiert med store ulikheter med hensyn til legemiddeleksponering. Årsaken til de store ulikhetene er ikke kjent, men kan ha sammenheng med uregelmessige matinntak hos barn.

Eldre:

Det finnes ikke tilgjengelige data for eldre.

Nedsatt leverfunksjon:

Farmakokinetikken ved flere doser nelfinavir er ikke undersøkt hos HIV-positive pasienter med leversvikt.

Farmakokinetikken for nelfinavir, etter en enkeltdose på 750 mg, ble studert i pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske frivillige. Det ble observert en 49 % - 69 % økning i AUC for nelfinavir i gruppen med nedsatt leverfunksjon (Child-Turcotte Classes A to C), sammenlignet med gruppen friske. Spesifikke doseanbefalinger for nelfinavir basert på resultatene fra denne studien kan ikke gis. En annen studie som har evaluert farmakokinetisk ”steady state” for nelfinavir (1250 mg to ganger daglig i 2 uker) hos voksne HIV-seronegative personer med mild (Child-Pugh A; n=6) eller moderat

(Child-Pugh B; n=6) nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med kontrollpersoner med normal leverfunksjon, var nelfinavir AUC og C_{max} ikke signifikant annerledes hos personer med mild svekkelse, men økte med henholdsvis 62 % og 22 % hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Klonede humane kardiale kalium kanaler (hERG) ble inhibert av høye konsentrasjoner nelfinavir og den aktive metabolitten M8 *in vitro*. hERG kalium kanalene ble inhibert ca. 20 % ved nelfinavir og M8 konsentrasjoner som er ca. 4-5 ganger og 70 ganger høyere enn gjennomsnittlig konsentrasjon av fri fraksjon ved terapeutisk nivå hos mennesker. I kontrast til disse funnene, ble det ikke gjort observasjoner som kan tyde på forlengelse av QT-intervallet i EKG, hverken hos hund eller i isolert hjertevev. Den kliniske betydningen av disse funnene *in vitro* er ukjent. Basert på data for legemidler som forlenger QT-intervallet, kan en blokkering av hERG kalium kanaler > 20 % være klinisk relevant. En potensiell QT forlengelse skal derfor alltid tas i betraktning ved overdosering (se pkt. 4.9).

Akutt og kronisk toksisitet: Perorale akutte og kroniske toksisitetsstudier ble utført på mus (500 mg/kg/dag), rotter (opptil 1000 mg/kg/dag), og aper (opptil 800 mg/kg/dag). I rotter ble det observert en økning i levervekt og doserelatert thyroid follikulær celle hypertrofi i rotter. Vektreduksjon og dårligere almenntilstand ble sett hos aper, og dessuten generelle tegn på gastrointestinal toksisitet.

Mutagenitet: *In vitro* og *in vivo* undersøkelser med og uten metabolsk aktivering har vist at nelfinavir ikke har noen mutagen eller gentoksisk aktivitet.

Karsinogenitet: Det er utført toårige orale karsinogenitetsstudier med nelfinavirmesylat hos mus og rotter. Administrering av opptil 1000 mg/kg/dag til mus ga ingen tegn på onkogen effekt. Oral administrering av 1000 mg/kg/dag til rotter resulterte i økt antall tilfeller av thyreoid follikulært celleadenom og karsinomer, i forhold til kontrollene. Systemisk eksponering var 3-4 ganger høyere enn hos mennesker som fikk terapeutiske doser. Administrering av 300 mg/kg/dag resulterte i en økt forekomst av thyreoid follikulært celleadenom. Kronisk nelfinavirbehandling av rotter har vist å gi effekt tilsvarende enzyminduksjon, noe som gjorde rotter, men ikke mennesker, predisponerte for thyreoida- neoplasmer. Resultatene indikerer at det er usannsynlig at nelfinavir vil være karsinogent hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hver tablett inneholder følgende hjelpestoffer:

Tablettkjernen:

Kalsiumsilikat

Kryspovidon

Magnesiumstearat

Indigokarmin (E 132) som pulver

Tablettdrasjering:

Hypromellose

Glyseroltriacetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalbeholderen. Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

VIRACEPT filmdrasjerte tabletter finnes i HDPE plastbokser som inneholder enten 270 eller 300 tabletter, med HDPE barnesikringskork med polyetylen gjenger.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/004 - EU/01/097/054/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsførings-tillatelse: 22. januar 1998

Dato for siste fornyelse: 23. januar 2008

10. OPPDATERINGS DATO

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSSTILLATELSEN

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

VIRACEPT 50 mg/g pulver:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

VIRACEPT 250 mg filmdrasjerte tabletter:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringsstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter for legemiddelovervåking som beskrevet i detalj i legemiddelovervåkingsplanen, i henhold til risikohåndteringsplanen (RMP) versjon 1, datert 30. juli 2007, presentert i Modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelse samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMPs "Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use", skal en oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- Når det fremkommer ny informasjon som kan påvirke den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risiko-minimeringsaktiviteter
- Innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd
- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret

PSUR: Innehaver av markedsføringstillatelsen vil sende inn årlige PSURer (Periodic Safety Update Report).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST PÅ YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viracept 50 mg/g pulver
Nelfinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Boksen inneholder 144 g pulver. Hvert gram pulver inneholder nelfinavirmesilat tilsvarende 50 mg nelfinavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også søtningsmidlet aspartam (E951), sukrosepalmitat, kalium, naturlig og kunstig smakstilsetning, og andre hjelpestoffer. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

144 g pulver

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bland ikke væsker direkte i boksen

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevares i originalbeholderen

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

viracept 50 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST PÅ ETIKETTEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viracept 50 mg/g pulver
Nelfinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram pulver inneholder 50 mg nelfinavir (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også E951, sukrosepalmitat og kalium.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

144 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bland ikke væsker direkte i boksen

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevares i originalbeholderen

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

“Logo”

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST PÅ YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmdrasjerte tabletter
Nelfinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 292,25 mg nelfinavirmesilat, tilsvarende 250 mg nelfinavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også fargestoffet indigokarmin (E132) og andre hjelpestoffer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

270 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLOPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

Oppbevares i originalbeholderen

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

viracept 250 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST PÅ ETIKETTEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmdrasjerte tabletter
Nelfinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg nelfinavir (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

270 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEILLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

Oppbevares i originalbeholderen

10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

“Logo”

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST PÅ YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmdrasjerte tabletter
Nelfinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 292,5 mg nelfinavirmesyilat, tilsvarende 250 mg nelfinavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Preparatet inneholder også fargestoffet indigokarmin (E132) og andre hjelpestoffer.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

Oppbevares i originalbeholderen

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

viracept 250 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

TEKST PÅ ETIKETTEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viracept 250 mg filmdrasjerte tablett
Nelfinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg nelfinavir (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

Oppbevares i originalbeholderen

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

“Logo”

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/01/097/054/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Viracept 50 mg/g pulver Nelfinavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Viracept er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Viracept.
3. Hvordan du bruker Viracept
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viracept
6. Ytterligere informasjon

1. HVA VIRACEPT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Hva Viracept er

Viracept inneholder et legemiddel som heter nelfinavir, som er en "proteasehemmer". Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antiretrovirale legemidler.

Hva Viracept brukes mot

Viracept brukes sammen med andre antiretrovirale legemidler for å:

- Virke mot humant immunsviktvirus (HIV). Dette bidrar til å redusere antallet HIV-partikler i blodet ditt.
- Øke antallet av noen celler i blodet ditt for å bekjempe infeksjon. Disse kalles CD4 hviteblodlegemer. Antallet av disse reduseres spesielt når du har en HIV infeksjon. Dette kan føre til økt risiko for mange typer infeksjoner.

Viracept vil ikke helbrede HIV-infeksjonen. Du kan fortsatt få infeksjoner eller andre sykdommer på grunn av HIV. Behandling med Viracept hindrer ikke at du overfører HIV til andre via blodkontakt eller seksuell kontakt. Du må derfor fortsatt ta forhåndsregler for å unngå at du smitter andre med HIV når du tar Viracept.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER VIRACEPT

Bruk ikke Viracept:

- hvis du er allergisk overfor nelfinavir eller et av de andre innholdsstoffene (oppgitt i pkt. 6 "Ytterligere informasjon").
- hvis du tar et av legemidlene angitt i første del av pkt. 2 "Bruk av andre legemidler sammen med Viracept", "Bruk ikke Viracept".

Ikke ta Viracept dersom noe av det som er nevnt over gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Viracept:

Snakk med legen din eller apoteket før du tar Viracept hvis:

- Du har problemer med nyrene.
- Du har høyt blodsukker (diabetes).
- Du har en sjelden blodsykdom i familien som kalles hemofili (blødersykdom).
- Du har leversykdom forårsaket av hepatitt B eller C. Legen din vil da kanskje ta regelmessige blodprøver.

Hvis noe av det som er nevnt over gjelder deg, eller hvis du er usikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar Viracept.

Pasienter med leversykdom

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretrovirale legemidler har en økt risiko for alvorlige og muligens dødelige bivirkninger i lever. Disse pasientene må følges opp med blodprøver for å kontrollere leverfunksjonen. Snakk med legen din hvis du tidligere har hatt en leversykdom.

Kropps fett

Kombinasjonsbehandling med flere antiretrovirale legemidler kan gi endringer i kroppsformen på grunn av endringer i fordeling av kropps fett. Endringene kan innebære reduksjon av fett på ben, armer og i ansikt, og økning av fett i buken (mave) og andre indre organer, større bryster, og fettopphopning i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidseffektene av disse tilstandene er foreløpig ikke klarlagt. Kontakt legen din hvis du merker endringer i fordelingen på kropps fett.

Tegn på tidligere infeksjoner

Hos noen pasienter med langtkommet HIV infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere legen din.

Bensykdom (osteonekrose)

Noen pasienter som tar antiretrovirale kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kropps masseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene.

Bruk av andre legemidler sammen med Viracept:

Fortell det til legen din eller apoteket dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også legemidler som du kan kjøpe uten resept, og naturlegemidler. Det er fordi Viracept kan påvirke hvordan noen andre legemidler virker. Det er også andre legemidler som kan påvirke hvordan Viracept virker.

Ikke ta Viracept og fortell din lege eller apotek hvis du tar noen av de følgende legemidlene:

- Ergotaminderivater, som kabergolin, ergotamin eller lisurid (mot Parkinsons sykdom og migrene)
- Naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (mot depresjon eller for bedre humør).
- Rifampicin (mot tuberkulose (TB))
- Terfenadin eller astemizol (mot allergi)
- Pimozid (brukt ved psykiatiske problemer)
- Amiodaron eller kinidin (mot uregelmessig hjerterytme)
- Fenobarbital eller karbamazepin (mot kramper eller epilepsi)

- Triazolam eller oralt gitt midazolam (mot angst eller søvnvansker)
- Cisaprid (mot halsbrann eller problemer med fordøyelsessystemet)
- Omeprazol (mot magesår eller sår i tarmen)
- Alfuzosin (mot bedign prostatahyperplasi (BPH))
- Sildenafil (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH))
- Simvastatin eller lovastatin (for senkning av kolesterol i blodet)

Ikke ta Viracept, og fortell det til legen din eller apoteket dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med legen eller apoteket før du tar Viracept.

Fortell det til legen din eller apoteket dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- Noen andre antivirale legemidler brukt til behandling av HIV-infeksjon, f.eks. ritonavir, indinavir, saquinavir og delavirdin, amprenavir, efavirenz eller nevirapin.
- Orale prevensjonsmidler (P-piller). Viracept kan redusere virkningen av p-pillen, så du bør bruke andre prevensjonsmidler (som kondom) når du tar Viracept.
- Kalsiumblokkere, som bepridil (mot hjerteproblemer)
- Immunsuppressive legemidler, som tacrolimus og ciklosporin
- Legemidler som reduserer magesyren, som lansoprazol
- Flutikason (mot høy feber)
- Fenytoin (mot kramper eller epilepsi)
- Metadon (mot narkotikaavhengighet)
- Sildenafil (for å få eller beholde en ereksjon)
- Tadalafil (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), eller for å få eller beholde en ereksjon)
- Vardenafil (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), eller for å få eller beholde en ereksjon)
- Ketokonazol, itrakonazol eller flukonazol (mot sopplinfeksjoner)
- Rifabutin, erytromycin eller klaritromycin (mot bakterielle infeksjoner)
- Midazolam gitt som injeksjon eller diazepam (mot angst eller søvnvansker)
- Fluoksetin, paroksetin, imipramin, amitriptylin eller trazodon (mot depresjon)
- Atorvastatin eller andre statiner (for å senke kolesterol i blodet)
- Salmeterol (mot astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS))
- Warfarin (for å redusere sjansen for blodpropper i kroppen din)
- Kolkisin (mot giktutbrudd og middelhavsfeber)
- Bosentan (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH))

Hvis noe av dette gjelder deg, eller du er usikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar Viracept.

Inntak av Viracept sammen med mat og drikke

Ta Viracept sammen med et måltid. Dette bidrar til at kroppen oppnår maksimal effekt av legemidlet.

Graviditet, prevensjon og amming

- Snakk med legen din før du tar Viracept dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal ikke amme når du bruker Viracept, fordi HIV kan overføres til barnet.
- Viracept kan redusere virkningen av p-pillen, så du bør bruke en annen prevensjonsmetode (som kondom) når du bruker Viracept.
- Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Viracept har påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Viracept:

- Dette legemidlet inneholder sukrose, som er en sukertype. Dersom legen din har fortalt deg at du ikke tåler eller ikke kan fordøye enkelte typer sukker (har intoleranse overfor noen sukertyper), bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Hver dose inneholder opptil 5,9 milligram sukrose, noe som pasienter med diabetes mellitus (sukkersyke) bør merke seg.

- Dette legemidlet inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. Dette kan være skadelig for personer med fenylketonuri.
- Dette legemidlet er så godt som "kaliumfritt", fordi det inneholder mindre enn 1 mmol (39 milligram) kalium per dose.

Hvis noe av dette gjelder deg, eller du er usikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar Viracept.

3. HVORDAN DU BRUKER VIRACEPT

Bruk alltid Viracept akkurat slik som legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Vanlig dosering er beskrevet under. Følg instruksene nøye for å få full effekt av Viracept.

Viracept pulver er for personer som ikke er i stand til å ta tablett. Viracept tablett anbefales vanligvis til voksne og eldre barn. For yngre barn som klarer å svelge tablett, kan Viracept tablett tas i stedet for pulver. Hvis du vil ta tablett i stedet for, les pakningsvedlegget for Viracept 250 mg tablett.

Hvordan du tilbereder Viracept

Det er vedlagt to måleskjeer i pakningen:

- Hvit 1 gram's (1 g) måleskje.
- Blå 5 gram's (5 g) måleskje.

Mål ut en nøyaktig pulverdose. Du kan bruke håndtaket på den ene skjeen til å skrape av overflødig pulver og få riktig mengde (se bildet nedenfor).



- Du kan blande pulveret med en liten mengde vann, melk, morsmelkerstatning, soyamelk, soyabasert morsmelkerstatning, kosttillegg eller pudding.
- Hvis du blander pulveret, men ikke tar det med en gang, kan du oppbevare blandingen i opptil 6 timer i kjøleskap.
- Bland ikke pulveret med appelsinjuice, eplejuice eller andre syreholdige oppløsninger eller mat. Dette kan gi legemidlet en vond smak.
- Ikke tilsett oppløsninger til pulveret oppi pulverboksen.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- **Ta Viracept sammen med et måltid. Dette bidrar til at kroppen oppnår maksimal effekt av legemidlet.**
- Ta all miksturen du har laget i stand hver gang. Dette vil sikre at du får riktig mengde legemiddel.
- Ta alle dosene til riktig tidspunkt hver dag. Dette bidrar til at legemidler virker så godt som mulig.
- Ikke slutt å ta legemidlet uten å ha snakket med legen din først.

Hvor mye skal tas

Voksne og barn over 13 år

Viracept pulver kan tas enten to ganger daglig eller tre ganger daglig, sammen med et måltid. Vanlig dosering angis under i tabell 1.

Tabell 1

Dose som skal tas av voksne og barn over 13 år			
Hvor ofte du tar det	Antall måleskjeer		Hvor mye du tar hver gang
	Blå måleskje (5 g)	Hvit måleskje (1 g)	
To ganger daglig	5	-	25 g
Tre ganger daglig	3	-	15 g

Barn i alderen 3 til 13 år

For barn i alderen 3 til 13 år, er anbefalt dose Viracept pulver basert på deres kroppsvekt. Du vil enten gi legemidlet til barnet ditt to ganger daglig eller tre ganger daglig, sammen med etmåltid.

De forskjellige måtene vises i ulike tabeller under.

- **Tabell 2:** Hvis du gir legemidlet to ganger daglig, vil du gi 50-55 mg nefinavir hver gang for hver kilo kroppsvekt.
- **Tabell 3:** Hvis du gir legemidlet tre ganger daglig, vil du gi 25-35 mg nefinavir hver gang for hver kilo kroppsvekt.

Tabell 2

Dose som skal gis to ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år			
Kroppsvekten til barnet ditt	Antall måleskjeer		Hvor mye som gis hver gang (i gram)
	Blå måleskje (5 g)	Hvit måleskje (1 g)	
7,5 til 8,5 kg	1	pluss 3	8 g
8,5 til 10,5 kg	2	-	10 g
10.5 til 12 kg	2	pluss 2	12 g
12 til 14 kg	2	pluss 4	14 g
14 til 16 kg	3	pluss 1	16 g
16 til 18 kg	3	pluss 3	18 g
18 til 22 kg	4	pluss 1	21 g
over 22 kg	5	-	25 g

Tabell 3

Dose som skal gis tre ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år			
Kroppsvekten til barnet ditt	Antall måleskjeer		Hvor mye som gis hver gang (i gram)
	Blå måleskje (5 g)	Hvit måleskje (1 g)	
7,5 til 8,5 kg	1		5 g
8,5 til 10,5 kg	1	pluss 1	6 g
10,5 til 12 kg	1	pluss 2	7 g
12 til 14 kg	1	pluss 3	8 g
14 til 16 kg	2		10 g
16 til 18 kg	2	pluss 1	11 g
18 til 22 kg	2	pluss 3	13 g
over 22 kg	3	-	15 g

Dersom du tar for mye av Viracept:

Hvis du har tatt mer Viracept enn du skulle, må du umiddelbart kontakte din lege, apotek, eller oppsøke nærmeste legevakt eller sykehus og ta legemiddelpakningen med deg. Flere symptomer kan oppstå, blant annet kan store doser Viracept forårsake forstyrrelser i hjerterytmen.

Dersom du har glemt å ta Viracept:

Hvis du har glemt å ta en dose, ta neste dose så snart du husker det.

- Dersom det likevel nesten er tid for din neste dose, så hopp over den dosen du glemte.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Viracept:

Ikke stopp å ta legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Ta alle dosene til riktig tidspunkt hver dag. Dette bidrar til at legemidler virker så godt som mulig.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Viracept forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av disse bivirkningene:

- **Allergiske reaksjoner.** Symptomer kan inkludere kortpustethet, feber, kløe, samt hevelse i ansiktet og utslett som noen ganger danner blemmer.
- **Økt blødning dersom du har hemofili.** Hvis du har hemofili type A eller B, kan blødningene i sjeldne tilfeller øke.
- **Bensykdrom (osteonekrose).** Kjentegn kan være leddstivhet, verk eller smerter (spesielt i lårte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Noen pasienter som har tatt antiviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdrom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet).
- **Infeksjon.** Hos noen pasienter med langtkommet HIV infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer.

Hvis du merker noe av det som er nevnt over, kontakt legen din umiddelbart.

Andre mulige bivirkninger, der du bør snakke med legen din

Informér legen din hvis du får noen av bivirkningene som er angitt under, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- Diaré.

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 personer)

- Utslett.
- Luft i magen.
- Kvalme.
- Redusert antall av en type hvite blodlegemer som beskytter mot infeksjoner (nøytrofiler).
- Unormale resultater fra blodprøver som måler leverfunksjonen eller muskelfunksjonen.

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 personer):

- Oppkast
- Pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen). Kjenntegn kan være alvorlige magesmerter som sprer seg til ryggen.
- Kombinasjonsbehandling med flere antiretrovirale legemidler kan gi endringer i kroppsformen p.g.a. endringer i fordeling av kroppsfett. Endringene kan innebære reduksjon av underhudsfett på ben, armer og i ansikt, økning av fett i buken (mave), større bryster, og fettopphoping på nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidseffektene av disse tilstandene er foreløpig ikke klarlagt.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 personer):

- Gulfarget hud eller øyne. Dette kan være tegn på leverproblemer som hepatitt (leverbetennelse) eller gulsott.
- En alvorlig form for utslett (erythema multiforme).
- Oppblåst/hoven mage (buk).
- Høyt blodsukker (diabetes) eller forverring av eksisterende diabetes.
- Tilfeller av muskelsmerter, ømhet og svakhet i musklene er sjelden rapportert, særlig ved antiviral kombinasjonsbehandling med proteasehemmere og nukleosidanaloger. I sjeldne tilfeller har disse muskelproblemene vært alvorlige og forårsaket nedbrytning av muskler (rbdomyolyse).

Andre rapporterte bivirkninger:

- Samtidig behandling med flere antiretrovirale legemidler kan også forårsake økning av melkesyre og sukker i blodet, hyperlipidemi (økt fettinnhold i blodet) og insulinsresistens.
- Lavt antall røde blodlegemer (anemi)
- Lungesykdom (lungebetennelse)
- Tilfeller av diabetes mellitus eller økt blodsukker er rapportert hos pasienter som får denne behandlingen eller behandling med andre proteasehemmere.

Bivirkninger hos barn

Ca. 400 barn (i alderen 0 til 13 år) fikk Viracept i kliniske studier. Bivirkningene, sett hos barn, er lik det som er sett hos voksne. Den mest vanlig rapporterte bivirkningen hos barn er diaré. Kun i sjeldne tilfeller førte bivirkninger til at man måtte slutte å ta Viracept.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER VIRACEPT

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Viracept etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Oppbevares i originalbeholderen.
- Tilberedt blanding kan oppbevares i opptil 6 timer i kjøleskap.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Viracept:

- Virkestoffet i Viracept er nelfinavir. Hvert gram pulver inneholder nelfinavirmesilat, tilsvarende 50 mg nelfinavir.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, maltodekstrin, dikaliumfosfat, krysspovidon, hypromellose, aspartam (E951), sukrosepalmitat, og naturlig- og kunstig smakstilsetning.

Hvordan Viracept ser ut og innholdet i pakningen:

Viracept 50 mg/g pulver er et hvitt til ”off-white” pulver. Det finnes i plastbokser med barnesikret plastlukning. Hver boks inneholder 144 g pulver og er forsynt med en måleskje for 1 gram (hvit) og en måleskje for 5 gram (blå).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, se henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen

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 77 380

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

PAKNINGSVEDLEGG INFORMASJON TIL BRUKEREN

Viracept 250 mg tabletter, filmdrasjerte Nelfinavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg personlig. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Viracept er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Viracept.
3. Hvordan du bruker Viracept
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viracept
6. Ytterligere informasjon

1. HVA VIRACEPT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Hva Viracept er

Viracept inneholder et legemiddel som heter nelfinavir, som er en "proteasehemmer". Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antiretrovirale legemidler.

Hva Viracept brukes mot

Viracept brukes sammen med andre antiretrovirale legemidler for å:

- Virke mot humant immunsviktvirus (HIV). Dette bidrar til å redusere antallet HIV-partikler i blodet ditt.
- Øke antallet av noen celler i blodet ditt for å bekjempe infeksjon. Disse kalles CD4 hvite blodlegemer. Antallet av disse reduseres spesielt når du har en HIV infeksjon. Dette kan føre til økt risiko for mange typer infeksjoner.

Viracept vil ikke helbrede HIV-infeksjonen. Du kan fortsatt få infeksjoner eller andre sykdommer på grunn av HIV. Behandling med Viracept hindrer ikke at du overfører HIV til andre via blodkontakt eller seksuell kontakt. Du må derfor fortsatt ta forhåndsregler for å unngå at du smitter andre med HIV når du tar Viracept.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER VIRACEPT

Bruk ikke Viracept:

- hvis du er allergisk overfor nelfinavir eller et av de andre innholdsstoffene (oppgitt i pkt. 6 "Ytterligere informasjon").
- hvis du tar et av legemidlene angitt i første del av pkt. 2 "Bruk av andre legemidler sammen med Viracept", "Bruk ikke Viracept".

Ikke ta Viracept dersom noe av det som er nevnt over gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Viracept:

Snakk med legen din eller apoteket før du tar Viracept hvis:

- Du har problemer med nyrene.
- Du har høyt blodsukker (diabetes).

- Du har en sjelden blodsykdom i familien som kalles hemofili (blødersykdom).
- Du har leversykdom forårsaket av hepatitt B eller C. Legen din vil da kanskje ta regelmessige blodprøver.

Hvis noe av det som er nevnt over gjelder deg, eller hvis du er usikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar Viracept.

Pasienter med leversykdom

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretrovirale legemidler har en økt risiko for alvorlige og muligens dødelige bivirkninger i lever. Disse pasientene må følges opp med blodprøver for å kontrollere leverfunksjonen. Snakk med legen din hvis du tidligere har hatt en leversykdom.

Kroppsfett

Kombinasjonsbehandling med flere antiretrovirale legemidler kan gi endringer i kroppsformen på grunn av endringer i fordeling av kroppsfett. Endringene kan innebære reduksjon av fett på ben, armer og i ansikt, og økning av fett i buken (mave) og andre indre organer, større bryster, og fettopphopning i nakken (tyrenakke). Årsaken til og langtidseffektene av disse tilstandene er foreløpig ikke klarlagt. Kontakt legen din hvis du merker endringer i fordelingen på kroppsfett.

Tegn på tidligere infeksjoner

Hos noen pasienter med langt kommet HIV infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere legen din.

Bensykdom (osteonekrose)

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjentegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informer legen din umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene.

Bruk av andre legemidler sammen med Viracept

Fortell det til legen din eller apoteket dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også legemidler som du kan kjøpe uten resept, og naturlegemidler. Det er fordi Viracept kan påvirke hvordan noen andre legemidler virker. Det er også andre legemidler som kan påvirke hvordan Viracept virker.

Ikke ta Viracept og fortell din lege eller apotek hvis du tar noen av de følgende legemidlene:

- Ergotaminderivater, som kabergolin, ergotamin eller lisurid (mot Parkinsons sykdom og migrene)
- Naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (mot depresjon eller for bedre humør).
- Rifampicin (mot tuberkulose (TB))
- Terfenadin eller astemizol (mot allergi)
- Pimozid (brukt ved psykiatiske problemer)
- Amiodaron eller kinidin (mot uregelmessig hjerterytme)
- Fenobarbital eller karbamazepin (mot kramper eller epilepsi)
- Triazolam eller oralt gitt midazolam (mot angst eller søvnvansker)
- Cisaprid (mot halsbrann eller problemer med fordøyelsesystemet)

- Omeprazol (mot magesår eller sår i tarmen)
- Alfuzosin (mot bedign prostatahyperplasi (BPH))
- Sildenafil (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH))
- Simvastatin eller lovastatin (for senkning av kolesterol i blodet)

Ikke ta Viracept, og fortell det til legen din eller apoteket dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med legen eller apoteket før du tar Viracept.

Fortell det til legen din eller apoteket dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- Noen andre antivirale legemidler brukt til behandling av HIV-infeksjon, f.eks. ritonavir, indinavir, saquinavir og delavirdin, amprenavir, efavirenz eller nevirapin.
- Orale prevensjonsmidler (P-piller). Viracept kan redusere virkningen av p-pillen, så du bør bruke andre prevensjonsmidler (som kondom) når du tar Viracept.
- Kalsiumblokkere, som bepridil (mot hjerteproblemer)
- Immunsuppressive legemidler, som tacrolimus og ciklosporin
- Legemidler som reduserer magesyren, som lansoprazol
- Flutikason (mot høy feber)
- Fenytoin (mot kramper eller epilepsi)
- Metadon (mot narkotikaavhengighet)
- Sildenafil (for å få eller beholde en ereksjon)
- Tadalafil (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), eller for å få eller beholde en ereksjon)
- Vardenafil (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), eller for å få eller beholde en ereksjon)
- Ketokonazol, itraconazol eller flukonazol (mot soppinfeksjoner)
- Rifabutin, erytromycin eller klaritromycin (mot bakterielle infeksjoner)
- Midazolam gitt som injeksjon eller diazepam (mot angst eller søvnvansker)
- Fluoksetin, paroksetin, imipramin, amitriptylin eller trazodon (mot depresjon)
- Atorvastatin eller andre statiner (for å senke kolesterol i blodet)
- Salmeterol (mot astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS))
- Warfarin (for å redusere sjansen for blodpropper i kroppen din)
- Kolkisin (mot giktutbrudd og middelhavsfeber)
- Bosentan (mot pulmonal arteriell hypertensjon (PAH))

Hvis noe av dette gjelder deg, eller du er usikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar Viracept.

Inntak av Viracept sammen med mat og drikke:

Ta Viracept sammen med et måltid. Dette bidrar til at kroppen oppnår maksimal effekt av legemidlet.

Graviditet, prevensjon og amming:

- Snakk med legen din før du tar Viracept dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal ikke amme når du bruker Viracept, fordi HIV kan overføres til barnet.
- Viracept kan redusere virkningen av p-pillen, så du bør bruke en annen prevensjonsmetode (som kondom) når du bruker Viracept.
- Rad før deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Bilføring og bruk av maskiner:

Det er ikke sannsynlig at Viracept har påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. HVORDAN DU BRUKER VIRACEPT

Bruk alltid Viracept akkurat slik som legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker. Vanlig dosering er beskrevet under. Følg instruksene nøye for å ha full effekt av Viracept.

Viracept tabletter må inntas via munnen. De bør svelges hele og tas sammen med et måltid. For voksne og barn som ikke kan svelge tabletter, kan Viracept tabletter legges i vann og tas som følger:

- Legg tablettene i et halvt glass vann og rør rundt med en skje.
- Straks tablettene er løst opp, bland den uklare blåaktige væsken grundig og svelg innholdet umiddelbart.
- Skyll glasset med et halvt glass vann og svelg skyllevannet for å sikre at hele dosen er tatt.

Det anbefales ikke å bruke syreholdig mat eller juice (f. eks. appelsinjuice, eplejuice eller eplemos) sammen med VIRACEPT, fordi kombinasjonen kan gi en bitter smak.

Alternativt, kan Viracept 50 mg/g pulver tas i stedet for. Hvis du vil ta pulver i stedet for, les pakningsvedlegget for Viracept 50 mg/g pulver.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- **Ta Viracept sammen med et måltid. Dette bidrar til at kroppen får full effekt av legemidlet.**
- Ta alle dosene til riktig tidspunkt hver dag. Dette bidrar til at legemidler virker så godt som mulig.
- Ikke slutt å ta legemidlet uten å ha snakket med legen din først.

Hvor mye skal tas

Voksne og barn over 13 år

Viracept tabletter kan tas enten to ganger daglig eller tre ganger daglig, sammen med et måltid. Vanlig dosering angis under i tabell 1.

Tabell 1

Dose som skal tas av voksne og barn over 13 år		
Hvor ofte du tar det	Antall tabletter	Hvor mye du tar hver gang (i milligram)
To ganger daglig	5	1250 mg
Tre ganger daglig	3	750 mg

Barn i alderen 3 til 13 år

For barn i alderen 3 til 13 år, er anbefalt dose Viracept tabletter basert på deres kroppsvekt. Følg nøye med på økning i vekten til ditt barn, for å sikre at egnet total daglig dose tas. • Når barnet ditt veier 18 kg eller mer, kan tablettene gis enten to eller tre ganger daglig.

- Når barnet ditt veier 18 kg eller mindre, må du gi tablettene tre ganger daglig.

De forskjellige måtene vises i ulike tabeller under.

- **Tabell 2:** Hvis du gir legemidlet **to ganger daglig** (for barn som veier 18 kg eller mer), vil du gi 50-55 mg nelfinavir hver gang for hver kilo kroppsvekt.
- **Tabell 3:** Hvis du gir legemidlet **tre ganger daglig**, vil du gi 25-35 mg nelfinavir hver gang for hver kilo kroppsvekt, **unntatt for barn som veier fra 10,5 til 12 kg, fra 12 til 14 kg og fra 18 til 22 kg.** Disse barna vil bli gitt forskjellig antall tabletter ved hvert måltid. Tabellen viser også anbefalt totalt antall Viracept tabletter som barn vil bli gitt hver dag, basert på deres vekt.

Tabell 2

Dose som skal gis to ganger daglig til barn i alderen 3 til 13 år som veier mer enn 18 kg	
Kroppsvekten til barnet ditt	Antall tabletter
18 til 22 kg	4
over 22 kg	5

Tabell 3

Dose som skal gis tre ganger daglig til barn mellom 3 og 13 år som veier mer enn 7,5 kg				
Kroppsvekten til barnet ditt	Anbefalt antall tabletter som gis ved hvert måltid			Totalt antall tabletter per dag
	Antall tabletter til frokost	Antall tabletter til lunsj	Antall tabletter til middag	
7,5 til 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 til 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 til 12 kg*	2	1	1	4
12 til 14 kg*	2	1	2	5
14 til 16 kg	2	2	2	6
16 til 18 kg	2	2	2	6
18 til 22 kg*	3	2	2	7
over 22 kg	3	3	3	9

* Barn med denne vekten vil bli gitt forskjellig antall tabletter i løpet av dagen. Legen din bør kontrollere antall HIV partikler og antall CD4 hvite blodceller i ditt barns blod, for å sikre at legemidlet virker som det skal.

Det er svært viktig at riktig antall tabletter tas ved hver dose. Du bør følge med ditt barn for å sikre at antall anbefalte tabletter tas ved hver dose sammen med måltid, for hver vektgruppe.

Dersom du tar for mye av Viracept:

Hvis du har tatt mer VIRACEPT enn du skulle, må du umiddelbart kontakte din lege, apotek, eller oppsøke nærmeste legeakt eller sykehus og ta legemiddelpakningen med deg. Flere symptomer kan oppstå, blant annet kan store doser Viracept forårsake forstyrrelser i hjerterytmen.

Dersom du har glemt å ta Viracept:

Hvis du har glemt å ta en dose, ta neste dose så snart du husker det.

- Det er likevel nesten er tid for din neste dose, så hopp over den dosen du glemt.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Viracept:

Ikke stopp å ta legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Ta alle dosene til riktig tidspunkt hver dag. Dette bidrar til at legemidler virker så godt som mulig.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Viracept forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av disse bivirkningene:

- **Allergiske reaksjoner.** Symptomer kan inkludere kortpustethet, feber, kløe, samt hevelse i ansiktet og utslett som noen ganger danner blemmer.
- **Økt blødning dersom du har hemofili.** Hvis du har hemofili type A eller B, kan blødningene i sjeldne tilfeller øke.
- **Bensykdøm (osteonekrose).** Kjentegn kan være leddstivhet, verk eller smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Noen pasienter som har tatt antiviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdøm som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet).
- **Infeksjon.** Hos noen pasienter med langt kommet HIV infeksjon, og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot HIV-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer.

Hvis du merker noe av det som er nevnt over, kontakt legen din umiddelbart.

Andre mulige bivirkninger, der du bør snakke med legen din

Informér legen din hvis du får noen av bivirkningene som er angitt under, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- Diaré.

Vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 10 personer)

- Utslett.
- Luft i magen.
- Kvalme.
- Redusert antall av en type hvite blodlegemer som beskytter mot infeksjoner (nøytrofiler).
- Unormale resultater fra blodprøver som måler leverfunksjonen eller muskelfunksjonen.

Mindre vanlige (forekommer hos færre enn 1 av 100 personer):

- Oppkast
- Pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen). Kjentegn kan være alvorlige magesmerter som sprer seg til ryggen.
- Kombinasjonsbehandling med flere antiretrovirale legemidler kan gi endringer i kroppsformen p.g.a. endringer i fordeling av kroppsfett. Endringene kan innebære reduksjon av underhudsfett på ben, armer og ansikt, økning av fett i buken (mave), større bryster, og fettopphoping på nakken (tyrrenakke). Årsaken til og langtidseffektene av disse tilstandene er foreløpig ikke klarlagt.

Sjeldne (forekommer hos færre enn 1 av 1000 personer):

- Gulnarget hud eller øyne. Dette kan være tegn på leverproblemer som hepatitt (leverbetennelse) eller gulsott.
- En alvorlig form for utslett (erythema multiforme).
- Oppblåst/hoven mage (buk).
- Høyt blodsukker (diabetes) eller forverring av eksisterende diabetes.
- Tilfeller av muskelsmerter, ømhet og svakhet i musklene er sjelden rapportert, særlig ved antiviral kombinasjonsbehandling med proteasehemmere og nukleosidanaloger. I sjeldne tilfeller har disse muskelproblemene vært alvorlige og forårsaket nedbrytning av muskler (rabdomyolyse).

Andre rapporterte bivirkninger:

- Samtidig behandling med flere antiretrovirale legemidler kan også forårsake økning av melkesyre og sukker i blodet, hyperlipidemi (økt fettinnhold i blodet) og insulinsresistens.
- Lavt antall røde blodlegemer (anemi)
- Lungesykdom (lungebetennelse)
- Tilfeller av diabetes mellitus eller økt blodsukker er rapportert hos pasienter som får denne behandlingen eller behandling med andre proteasehemmere.

Bivirkninger hos barn Ca. 400 barn (i alderen 0 til 13 år) fikk Viracept i kliniske studier. Bivirkningene, sett hos barn, er lik det som er sett hos voksne. Den mest vanlig rapporterte bivirkningen hos barn er diaré. Kun i sjelde tilfeller førte bivirkninger til at man måtte slutte å ta Viracept.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER VIRACEPT

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Viracept etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen.
- Oppbevares ved høyst 30°C.
- Oppbevares i originalbeholderen.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Viracept:

- Virkestoffet i Viracept er nelfinavir. Hver tablett inneholder 250 mg nelfinavir.
- Andre innholdsstoffer er kalsiumsilikat, kryssspovidon, magnesiumstearat, indigokarmin (E132) som pulver, hypromellose og glyseroltriacetat.

Hvordan Viracept ser ut og innholdet i pakningen:

Viracept filmdrasjerte tabletter finnes i plastbokser med barnesikret plastlukning. Hver boks inneholder enten 270 eller 300 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Roche Pharma 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 96 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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg