

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIRACEPT 50 mg/g pulbere orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flaconul conține pulbere orală 144 g. Fiecare gram de pulbere orală conține mesilat de nelfinavir corespunzător la nelfinavir 50 mg.

### Excipienți:

- Conține palmitat de zaharoză: 10,0 mg per gram de pulbere orală. 10,0 mg palmitat de zaharoză care este un ester, corespund teoretic unui maxim de 5,9 mg de zahăr complet hidrolizat.
- Conține aspartam (E 951): 20,0 mg aspartam per gram de pulbere orală.
- Conține potasiu: 50,0 mg potasiu fosfat dibazic corespunzător la 22,5 mg de potasiu per gram de pulbere orală.

Vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere orală

Pulbere amorfă de culoare albă până la aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

VIRACEPT este indicat în tratamentul antiretroviral asociat al adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 3 ani și peste, infectați cu virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV - 1).

Pentru pacienții tratați anterior cu inhibitori ai proteazei (IP), alegerea nelfinavirului trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și pe antecedentele de tratament.

Vezi pct. 5.1.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu VIRACEPT trebuie început de un medic experimentat în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

VIRACEPT este administrat oral și trebuie înghițit întotdeauna cu alimente (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu vârsta peste 13 ani: La adulți și copii mai mari este recomandat VIRACEPT 250 mg comprimate (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru VIRACEPT 250 mg comprimate). Doza recomandată de VIRACEPT 50 mg/g pulbere orală este de **1250 mg de două ori pe zi (BID) sau 750 mg de trei ori pe zi (TID)**, pentru pacienții care nu pot lua comprimate. Toți pacienții cu vârsta peste 13 ani trebuie să ia **fie** 5 lingurițe dozatoare albastre de 5 grame de două ori pe zi, **fie** 3 lingurițe dozatoare albastre de 5 grame de trei ori pe zi. Eficacitatea regimului de administrare BID (de două ori pe zi) a fost evaluată comparativ cu cea a regimului de administrare TID (de trei ori pe zi), în primul rând la pacienții netratați anterior cu IP (vezi pct. 5.1).

**Pacienți cu vârsta între 3 și 13 ani:** La copii, doza inițială recomandată este de **50 - 55 mg/kg BID** sau, dacă este utilizat regimul de administrare **TID, 25 - 35 mg/kg** pe doză. La copiii care pot înghiți comprimate, VIRACEPT comprimate poate fi administrat în locul pulberii orale (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru VIRACEPT comprimate).

Doza recomandată de VIRACEPT pulbere orală pentru administrare **BID la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani, utilizând asocierea de lingurițe dozatoare de 1 gram și de 5 grame** este prezentată în tabelul următor. Medicul care prescrie medicamentul trebuie să instruiască pacientul cum să utilizeze mânerul celei de-a doua lingurițe dozatoare pentru a îndepărta excesul de pulbere și a obține o linguriță dozatoare rasă.

<b>Doza care trebuie administrată de două ori pe zi la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani</b>			
<b><u>Greutatea corporală a pacientului în kg</u></b>	<b><u>Lingurița dozatoare albastră</u></b> 5 grame	<b><u>Lingurița dozatoare albă</u></b> 1 gram	<b><u>Total grame de pulbere pe doză</u></b>
7,5 până la 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 până la 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 până la 12 kg	2	plus 2	12 g
12 până la 14 kg	2	plus 4	14 g
14 până la 16 kg	3	plus 1	16 g
16 până la 18 kg	3	plus 3	18 g
18 până la 22 kg	4	plus 1	21 g
peste 22 kg	5		25 g

Doza recomandată de VIRACEPT pulbere orală pentru a fi administrată **TID la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani, utilizând asocierea de lingurițe dozatoare de 1 gram și 5 grame**, este prezentată în tabelul următor. Medicul care prescrie medicamentul trebuie să instruiască pacientul cum să utilizeze mânerul celei de-a doua lingurițe dozatoare pentru a îndepărta excesul de pulbere în plus și a obține o linguriță dozatoare rasă.

<b>Doza care trebuie administrată de trei ori pe zi la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani</b>			
<b><u>Greutatea corporală a pacientului în kg</u></b>	<b><u>Lingurița dozatoare albastră</u></b> 5 grame	<b><u>Lingurița dozatoare albă</u></b> 1 gram	<b><u>Total grame de pulbere pe doză</u></b>
7,5 până la 8,5 kg	1		5 g
8,5 până la 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 până la 12 kg	1	plus 2	7 g
12 până la 14 kg	1	plus 3	8 g
14 până la 16 kg	2		10 g
16 până la 18 kg	2	plus 1	11 g
18 până la 22 kg	2	plus 3	13 g
peste 22 kg	3		15 g

Pulberea orală poate fi amestecată cu o mică cantitate de apă, lapte, lapte praf, lapte praf cu soia, lapte de soia, suplimente nutritive sau budinci. Odată amestecat, întregul conținut trebuie consumat pentru a

se obține întreaga doză. Dacă amestecul nu este consumat imediat, acesta trebuie păstrat în frigider, dar aceasta nu trebuie să depășească 6 ore. Alimentele sau sucul acid (de exemplu suc de portocale, suc de mere sau sos de mere) nu se recomandă a fi utilizate în asociere cu VIRACEPT, deoarece combinația poate avea un gust amar. Pulberea orală de VIRACEPT nu trebuie reconstituită cu apă în flaconul său original.

Insuficiență renală și hepatică: nu există date specifice pentru pacienții HIV pozitivi cu insuficiență renală și, de aceea, nu pot fi făcute recomandări specifice de dozaj (vezi pct. 4.4). Nelfinavirul este metabolizat și eliminat în principal la nivel hepatic. Nu există suficiente date obținute de la pacienții cu insuficiență hepatică, de aceea nu pot fi făcute recomandări specifice de dozaj (vezi pct. 5.2). Se recomandă administrarea cu precauție a VIRACEPT la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea în asociere cu alte medicamente cu indice terapeutic mic și care sunt substraturi ale CYP3A4 [de exemplu terfenadină, astemizol, cisapridă, amiodaronă, chinidină, pimozidă, triazolam, midazolam administrat oral (pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolamului, vezi pct. 4.5), derivați de ergot, lovastatină și simvastatină, alfuzosin și sildenafil, atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (pentru utilizarea sildenafilului și a altor inhibitori de PDE-5 la pacienții cu disfuncție erectilă, vezi pct. 4.5)].

Inductorii potenți ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital și carbamazepină) scad concentrațiile plasmatice de nelfinavir.

Administrarea concomitentă cu rifampicină este contraindicată, din cauza reducerii expunerii la nelfinavir.

Medicii nu trebuie să utilizeze inductori puternici ai CYP3A4 în asociere cu VIRACEPT și trebuie să aibă în vedere utilizarea unor alternative terapeutice în cazul în care un pacient efectuează tratament cu VIRACEPT (vezi pct. 4.5).

Nu trebuie utilizate preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) în timpul administrării nelfinavirului din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale nelfinavir (vezi pct. 4.5).

VIRACEPT nu trebuie administrat în asociere cu omeprazol din cauza scăderii expunerii la nelfinavir și la metabolitul său activ M<sub>2</sub> (terț-butil-hidroxi-nelfinavir). Aceasta poate determina o pierdere a răspunsului virologic și posibilă rezistență la VIRACEPT (vezi pct. 4.5).

### 4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare

Pacienții trebuie instruiți că VIRACEPT nu vindecă infecția cu HIV, că este posibil să facă infecții sau alte boli asociate bolii determinate de HIV și că nu s-a demonstrat că VIRACEPT determină reducerea riscului de transmitere prin contact sexual sau prin contaminare cu sânge a bolii determinate de HIV.

Sindrom de reactivare imună: La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă în momentul instaurării terapiei antiretrovirale asociate (CART), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști care să determine afecțiuni clinice grave, sau agravarea simptomelor. În mod obișnuit, astfel de reacții au fost observate în decurs de câteva săptămâni după începerea CART. Retinita determinată de virusul citomegalic, infecțiile generalizate și/sau focalizate cu micobacterii și pneumonia determinată de *Pneumocystis carinii* sunt exemple relevante. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie început tratamentul atunci când este necesar.

Boală hepatică: Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate a administrării nelfinavirului la pacienții cu tulburări hepatice semnificative subiacente. Pacienții cu hepatită cronică B sau C și tratați cu terapie antiretrovirală asociată prezintă un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse hepatice

severe și care pot pune în pericol viața. În cazul efectuării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatită B sau C, trebuie să se ia în considerare informațiile relevante despre aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral asociat, iar aceștia trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă la acești pacienți există semne ale agravării bolii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului. Nu s-a studiat utilizarea nelfinavir la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. În absența acestor studii, sunt necesare precauții, deoarece pot să apară creșteri ale concentrațiilor plasmatice de nelfinavir și/sau ale enzimelor hepatice.

Pacienții cu insuficiență hepatică nu trebuie tratați cu colchicină în asociere cu VIRACEPT.

Osteonecroză: Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceră sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Insuficiență renală: Deoarece nelfinavir este legat în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil că va fi semnificativ eliminat prin hemodializă sau dializă peritoneală. De aceea, la acești pacienți, nu se recomandă precauții speciale sau ajustări ale dozei.

Pacienții cu insuficiență renală nu trebuie tratați cu colchicină în asociere cu VIRACEPT.

Diabetul zaharat și hiperglicemia: La pacienții cărora li se administrează IP s-a raportat apariția *de novo* a diabetului zaharat, hiperglicemiei sau exacerbarea diabetului zaharat existent. La unii dintre aceștia, hiperglicemia a fost severă, iar în unele cazuri s-a asociat, de asemenea, cu cetoacidoză. Mulți pacienți au prezentat afecțiuni medicale care au necesitat diagnostic diferențial, dintre care unele au necesitat tratament cu medicamente a căror utilizare a fost asociată cu apariția diabetului sau a hiperglicemiei.

Pacienți cu hemofilie: La pacienții cu hemofilie tip A sau B tratați cu IP s-a raportat creșterea incidenței sângerărilor, inclusiv a apariției hematoamelor cutanate și hemartrozelor spontane. La unii pacienți s-a administrat o doză suplimentară de factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reînceput dacă acesta fusese întrerupt. S-a presupus existența unei relații de cauzalitate, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie avertizați referitor la posibilitatea de creștere a incidenței sângerărilor.

Lipodistrofie: La pacienții infectați cu HIV, terapia antiretrovirală asociată s-a asociat cu redistribuirea țesutului adipos (lipodistrofie dobândită). Nu se cunosc în prezent consecințele pe termen lung ale acestor evenimente. Mecanismul acestor evenimente nu este pe deplin cunoscut. S-a emis ipoteza unei legături între liponatoza viscerală și utilizarea IP, și între lipoatrofie și inhibitorii analogi nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI). Un risc mai mare de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali cum ar fi vârsta înaintată și cu factori legați de medicament cum ar fi durata mai mare a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examinarea clinică trebuie să includă evaluarea semnelor fizice ale redistribuirii țesutului adipos. Trebuie acordată atenție determinării lipidelor plasmatice și glicemiei. Tulburările lipidice trebuie abordate în mod adecvat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.8).

Inhibitori ai PDE5: Este necesară prudență deosebită la prescrierea sildenafil, tadalafil sau vardenafil pentru tratamentul disfuncției erectile la pacienții cărora li se administrează VIRACEPT. Se anticipează ca administrarea concomitentă de VIRACEPT cu aceste medicamente să le crească concentrațiile și poate determina evenimente adverse asociate, cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de sildenafil, prescris pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, cu VIRACEPT este contraindicată (vezi pct. 4.3).

**Inhibitori de HMG-CoA reductază (statine):** Inhibitorii de HMG-CoA reductază pot interacționa cu inhibitorii de protează, crescând riscul de miopatie, incluzând rabdomioliză. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată. De asemenea, alți inhibitori de HMG-CoA reductază pot interacționa cu inhibitorii de protează și trebuie utilizați cu precauție.

**Excipienți:** VIRACEPT pulbere orală conține ca îndulcitor aspartam (E 951). Aspartamul este sursă de fenilalanină și, de aceea, poate să nu fie potrivit pentru persoanele cu fenilcetonurie.

VIRACEPT pulbere orală conține potasiu.

VIRACEPT pulbere orală conține și zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Pentru informații suplimentare despre excipienți, vezi pct. 2 și 6.1.

Administrarea concomitentă de salmeterol cu VIRACEPT nu este recomandată. Asocierea poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate salmeterolului, incluzând prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nelfinavirul este metabolizat în primul rând de izoenzimele CYP3A4 și CYP2C19 ale citocromului P450 (vezi pct. 5.2). Nelfinavir este, de asemenea, un inhibitor de CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, este puțin probabil ca nelfinavirul, în concentrații cuprinse în limitele terapeutice, să inhibe alte izoenzime ale citocromului P450.

**Asocieri cu alte medicamente:** Se recomandă administrarea cu precauție a VIRACEPT ori de câte ori este administrat concomitent cu agenți care sunt inductori sau inhibitori și/sau substraturi ale CYP3A4; astfel de asocieri pot necesita ajustări ale dozelor (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.8).

**Substraturi ale CYP3A4:** Este contraindicată administrarea sa în asociere cu următoarele medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care au indice terapeutic îngust: terfenadină, astemizol, cisapridă, amiodaronă, chinidină, derivați de ergot, pimozidă, midazolam oral, triazolam, alfuzosin și sildenafilul atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).

Este de așteptat ca administrarea în asociere de IP cu sildenafil să crească substanțial concentrațiile de sildenafil și poate avea ca rezultat creșterea reacțiilor adverse asociate sildenafil, inclusiv hipotensiune arterială, modificări vizuale și priapism.

Pentru alte substraturi ale CYP3A4 poate fi necesară o scădere a dozei sau considerarea unei alternative (Tabel I).

Asocierea de nelfinavir cu propionat de fluticazonă poate crește concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă. Luați în considerare alternative care nu sunt metabolizate de CYP3A4, cum ar fi beclometazonă.

Administrarea concomitentă de trazadonă și nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de trazadonă și trebuie luată în considerare o doză mai mică de trazadonă.

Administrarea concomitentă de nelfinavir cu simvastatină sau lovastatină poate determina creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de simvastatină și lovastatină și este contraindicată (vezi pct. 4.3). Se pot lua în considerare alternative care nu sunt substraturi ale CYP3A4 cum sunt pravastatina sau fluvastatina. Alți inhibitori de HMG-CoA reductază pot de asemenea interacționa cu inhibitorii de protează și trebuie utilizați cu precauție.

Administrarea concomitentă de salmeterol cu VIRACEPT nu este recomandată. Asocierea poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate salmeterolului, incluzând prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.

Administrarea warfarinei în asociere cu VIRACEPT poate modifica concentrațiile plasmatice de warfarină. În timpul tratamentului cu VIRACEPT și în special la începutul terapiei, se recomandă monitorizarea atentă a valorii INR (international normalized ratio).

**Inductori ai enzimelor metabolizante:** Inductorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital și carbamazepină) pot scădea concentrațiile plasmatice de nelfinavir iar asocierea lor este contraindicată (vezi pct. 4.3). Trebuie manifestată precauție în cazul administrării în asociere cu alte medicamente care induc CYP3A4. Concentrațiile plasmatice de midazolam se așteaptă a fi semnificativ mai mari când midazolam este administrat oral și de aceea, nu trebuie administrat în asociere cu nelfinavir. Administrarea parenterală de midazolam în asociere cu nelfinavir trebuie să se facă într-o unitate de terapie intensivă, pentru a asigura o monitorizare clinică atentă. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam dacă este administrată mai mult decât o singură doză (Tabel 1).

**Inhibitori ai enzimelor metabolizante:** În cazul administrării concomitente a nelfinavirului cu inhibitorii ai CYP2C19 (de exemplu fluconazol, fluoxetină, paroxetină, lansoprazol, imipramină, amitriptilină și diazepam) se poate aștepta o diminuare a conversiei nelfinavirului în metabolitul său major activ, M8, (terț-butil-hidroxi-nelfinavir), cu o creștere concomitentă a concentrațiilor plasmatice de nelfinavir (vezi pct. 5.2). Datele limitate obținute în cadrul studiilor clinice de la pacienții cărora li s-a administrat unul sau mai multe dintre aceste medicamente în asociere cu nelfinavir, au evidențiat că nu este așteptat un efect semnificativ clinic asupra siguranței și eficacității administrării. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un asemenea efect.

Interacțiunile dintre nelfinavir cu medicamentele selectate care descriu impactul nelfinavir asupra farmacocineticii medicamentelor administrate în asociere și impactul altor medicamente asupra nelfinavir sunt enumerate în Tabelul 1.

**Tabel 1: Interacțiuni și recomandări de dozaj în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente**

Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %	Recomandări privind administrarea în asociere
<b>INRT</b>		
		Nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic între nelfinavir și analogii nucleozidici. În prezent, nu există nicio dovadă de efect inadecvat al zidovudinei la nivelul SNC care să poată fi asociat cu scăderea ușoară a concentrațiilor plasmatice de zidovudină în cazul administrării concomitente cu nelfinavir. Deoarece se recomandă ca administrarea didanozinei să se facă în condiții de repaus alimentar, VIRACEPT trebuie administrat (cu alimente) la o oră după sau cu mai mult de 2 ore înainte de administrarea didanozinei.
<b>Inhibitori de protează</b>		
Ritonavir 500 mg în doză unică (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi 6 zile)	ASC ritonavir ↔ C <sub>max</sub> ritonavir ↔ Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament
Ritonavir 500 mg de două ori pe zi, 3 doze (nelfinavir 750 în doză unică)	Concentrațiile de ritonavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 152%	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament

<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Ritonavir 100 mg sau 200 mg de două ori pe zi (nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi administrare dimineața) Ritonavir 100 mg sau 200 mg de două ori pe zi (nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi administrare seara)	Concentrațiile de ritonavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 20% ASC metabolit M8 ↑ 74% Concentrațiile de ritonavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 39% ASC metabolit M8 ↑ 86%	Nu există diferențe semnificative între dozele mici de ritonavir (fie 100 fie 200 mg de două ori pe zi) privind efectele asupra ASC ale nelfinavirului și M8. Nu s-a stabilit relevanța clinică a acestor observații.
Indinavir 800 mg în doză unică (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi X 7 zile)	ASC indinavir ↑ 51% $C_{max}$ indinavir ↔ Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Nu s-a stabilit profilul de siguranță al asocierii de indinavir + nelfinavir
Indinavir 800 mg Q8H X 7 zile (nelfinavir 750 mg în doză unică)	Concentrațiile de indinavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 83%	
Saquinavir 1200 mg în doză unică (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi X 4 zile) Saquinavir 1200 mg de trei ori pe zi (nelfinavir 750 mg în doză unică)	ASC saquinavir ↑ 392% Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate  Concentrațiile de saquinavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 30%	
Amprenavir 800 mg de trei ori pe zi (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC amprenavir ↔ $C_{min}$ amprenavir ↑ 189% ASC nelfinavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament
<b><i>Inhibitori analogi non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (NNRT)</i></b>		
Efavirenz 600 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC efavirenz ↔ ASC nelfinavir ↓ 20%	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament
Delavirdină 400 mg de trei ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC delavirdină ↓ 31% ASC nelfinavir ↑ 107%	Nu s-a stabilit profilul de siguranță al administrării acestei asocieri; asociere nerecomandată
Nevirapină		Nu este necesară ajustarea dozei atunci când nevirapina este administrată cu nelfinavir.
<b><i>Medicamente antiinfecțioase</i></b>		
Rifabutină 300 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC rifabutină ↑ 207% ASC nelfinavir ↓ 32%	Atunci când se administrează în asociere nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi sau 1250 mg de două ori pe zi și rifabutină este necesară reducerea dozei de rifabutină la 150 mg o dată pe zi.
Rifabutină 150 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC rifabutină ↑ 83% ASC nelfinavir ↓ 23%	Atunci când se administrează în asociere nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi sau 1250 mg de două ori pe zi și rifabutină este necesară reducerea dozei de rifabutină la 150 mg o dată pe zi.
Rifampicină 600 mg de patru ori pe zi x 7 zile (Nelfinavir 750 mg q8h x 5-6 zile)	Concentrațiile de rifampicină nemăsurate ASC nelfinavir ↓ 82%	Administrarea concomitentă de rifampicină cu nelfinavir este contraindicată



<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Ketoconazol	Concentrațiile de ketoconazol nemăsurate ASC nelfinavir ↑35%	Administrarea concomitentă a nelfinavirului și a unui inhibitor puternic al CYP3A, ketoconazol, a determinat o creștere cu 35% a ASC plasmatică a nelfinavirului. Modificările în concentrațiile nelfinavir nu sunt considerate semnificative clinic și nu este necesară ajustarea dozelor atunci când ketoconazol și nelfinavir sunt administrate concomitent.
<b>Contraceptive orale</b>		
17 α-etinilestradiol 35 μg de patru ori pe zi x 15 zile (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 zile)	ASC etinilestradiol ↓47% Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Contraceptivele cu etinilestradiol nu trebuie administrate concomitent cu nelfinavir. Trebuie avută în vedere utilizarea unor metode contraceptive alternative.
Noretindronă 0,4 mg de patru ori pe zi x 15 zile (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 zile)	ASC noretindronă ↓ 18% Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Contraceptivele cu noretindronă nu trebuie administrate concomitent cu nelfinavir. Trebuie avută în vedere utilizarea unor metode contraceptive alternative.
<b>Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele)</b>		
		Deoarece concentrațiile crescute de inhibitori ai HMG-CoA reductazei pot determina miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu nelfinavir nu este recomandată.
Simvastatină sau lovastatină (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi)	ASC simvastatină ↑ 505 % ASC nelfinavir ↔ Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Asocierea de simvastatină sau lovastatină și nelfinavir este contraindicată (vezi contraindicații).
Atorvastatină 10 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi)	ASC atorvastatină ↑ 74 % Concentrațiile ASC de nelfinavir nemăsurate	Doza de atorvastatină trebuie titrată cu atenție și trebuie utilizată cea mai mică doză necesară; în timpul administrării concomitente cu Viracept, nu trebuie depășită o doză totală de atorvastatină de 40 mg/zi.
Pravastatină, fluvastatină, rosuvastatină		Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A4 și nu sunt de așteptat să apară interacțiuni cu nelfinavir. Dacă este indicat tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei în asociere cu nelfinavir, se recomandă utilizarea pravastatinei sau fluvastatinei. Rosuvastatina poate fi, de asemenea, asociată cu nelfinavir dar pacienții trebuie monitorizați.

<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b><i>Anticonvulsivante</i></b>		
Fenitoină 300 mg de patru ori pe zi x 7 zile (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi x 14 zile)	ASC fenitoină ↓29% Fenitoină liberă ↓28%	Nu se recomandă ajustarea dozei de nelfinavir. Nelfinavir poate duce la scăderea ASC a fenitoinii; de aceea, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche de fenitoină în timpul administrării concomitente de nelfinavir.
<b><i>Inhibitori ai pompei de protoni</i></b>		
Omeprazol 20 mg de două ori pe zi x 4 zile administrat cu 30 minute înainte de nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi x 4 zile)	Concentrațiile de omeprazol nemăsurate ASC nelfinavir ↓36% C <sub>max</sub> nelfinavir ↓37% C <sub>min</sub> nelfinavir ↓39% ASC metabolit M8 ↓92% C <sub>max</sub> metabolit M8 ↓89% C <sub>min</sub> metabolit M8 ↓75%	Omeprazolul nu trebuie administrat concomitent cu nelfinavirul. Absorbția nelfinavirului poate fi redusă în condițiile în care pH-ul gastric este crescut, indiferent de cauză. Administrarea concomitentă de nelfinavir cu omeprazol poate duce la scăderea răspunsului virologic și de aceea, utilizarea concomitentă este contraindicată. Se recomandă precauție atunci când nelfinavirul este administrat concomitent cu alți inhibitori ai pompei de protoni.
<b><i>Sedative/Anxiolitice</i></b>		
Midazolam	Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă, privind administrarea concomitentă a nelfinavirului cu benzodiazepine.	Midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă de midazolam cu nelfinavir poate determina o creștere marcată în concentrația acestei benzodiazepine. Pe baza datelor pentru alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatiche de midazolam se așteaptă a fi semnificativ mai mari când midazolamul este administrat oral. De aceea, nelfinavirul nu trebuie administrat concomitent cu midazolam oral. Dacă nelfinavirul trebuie administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta trebuie să se facă într-o unitate de terapie intensivă (ATI) sau într-una cu dotări similare care să asigure o atentă monitorizare clinică și o abordare medicală corespunzătoare în cazul deprimării respiratorii și/sau sedării prelungite. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei pentru midazolam, în special dacă este administrată mai mult decât o singură doză de midazolam.

<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b>Antagoniști ai receptorilor H1, agonști 5-HT</b>		
Terfenadină, astemizol, cisapridă	Nelfinavirul determină creșterea concentrațiilor plasmatice de terfenadină. Sunt posibile interacțiuni similare în cazul utilizării astemizolului și cisapridei	Nelfinavirul nu trebuie administrat concomitent cu terfenadină, astemizol sau cisapridă din cauza potențialului de apariție a aritmiilor cardiace grave și/sau care pun în pericol viața.
<b>Antagoniști ai receptorilor endotelinici</b>		
Bosentan	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de bosentan cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de bosentan.	Atunci când se administrează concomitent cu nelfinavir, trebuie monitorizată tolerabilitatea pacientului la bosentan.
<b>Analgezice</b>		
Metadonă 80 mg ± 21 mg de patru ori pe zi > 1 lună (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi x 8 zile)	ASC metadonă ↓47%	Niciunul dintre subiecți nu a prezentat simptome ale sindromului de întrerupere; cu toate acestea, din cauza modificărilor parametrilor farmacocinetici, este de așteptat ca unii pacienți cărora li s-a administrat această asociere medicamentoasă să poată prezenta simptome ale sindromului de întrerupere și să poată necesita o creștere a dozei de metadonă. ASC a metadonei poate fi scăzută în cazul administrării concomitente cu nelfinavir; de aceea, poate fi necesară creșterea dozei de metadonă în timpul administrării concomitente cu nelfinavir.
<b>Corticosteroizi administrați inhalator/pe cale nazală</b>		
Fluticazonă	Fluticazonă ↑	Utilizarea concomitentă de propionat de fluticazonă și VIRACEPT poate crește concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă. Utilizați cu precauție. Luați în considerare alternative pentru propionatul de fluticazonă, care nu sunt metabolizate de CYP3A4, cum ar fi beclometazona, în special pentru utilizarea pe termen lung.
<b>Antidepresive</b>		
Trazodonă	Trazodonă ↑	Utilizarea concomitentă de trazodonă și VIRACEPT poate crește concentrațiile plasmatice de trazodonă. Asocierea trebuie utilizată cu precauție și trebuie luată în considerare o doză mai mică de trazodonă.

<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b><i>Inhibitori ai PDE-5 pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP)</i></b>		
Tadalafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de tadalafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de tadalafil.	Nu este recomandată administrarea concomitentă de tadalafil, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, cu VIRACEPT.
Sildenafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de sildenafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de sildenafil.	Este contraindicată administrarea sildenafil în asociere cu VIRACEPT (vezi contraindicații).
<b><i>Inhibitori ai PDE-5 pentru tratamentul disfuncției erectile (DE)</i></b>		
Tadalafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de tadalafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de tadalafil.	A se utiliza cu monitorizarea sporită a reacțiilor adverse asociate expunerii crescute la tadalafil.
Sildenafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de sildenafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de sildenafil.	Sildenafil în doză inițială ce nu depășește 25 mg în 48 ore. A se utiliza cu monitorizarea sporită a reacțiilor adverse asociate expunerii crescute la sildenafil.
Vardenafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de vardenafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de vardenafil.	A se utiliza cu monitorizarea sporită a reacțiilor adverse asociate expunerii crescute la vardenafil.
<b><i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei</i></b>		
Colchicină	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de colchicină cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de colchicină.	Dacă este necesar tratamentul cu nelfinavir, la pacienții cu funcție renală sau hepatică normală este recomandată fie reducerea dozei de colchicină, fie întreruperea tratamentului cu colchicină. Pacienților cu insuficiență renală sau hepatică nu trebuie să li se administreze colchicină în asociere cu nelfinavir (vezi pct. 4.4).
<b><i>Medicamente pe bază de plante medicinale</i></b>		
<i>Sunătoare</i>	Concentrațiile plasmatice de nelfinavir pot fi scăzute în cazul utilizării concomitente a preparatelor din plante care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Aceasta se datorează inducției de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau proteinelor transportoare.	Preparatele din plante care conțin sunătoare nu trebuie utilizate concomitent cu nelfinavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, utilizarea acestora trebuie întreruptă, trebuie verificată viremia și, dacă este posibil, concentrațiile plasmatice de nelfinavir. Concentrațiile plasmatice de nelfinavir pot crește după întreruperea utilizării preparatelor din plante care conțin sunătoare și poate fi necesară ajustarea dozei de nelfinavir. Efectul inductor al sunătorii poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

↑ Indică creștere, ↓ indică scădere, ↔ indică modificări minime (< 10 %)

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale nu s-au observat reacții adverse la șobolan legate de tratament în cazul administrării dozelor care determină o expunere sistemică comparabilă cu cea observată în cazul administrării dozelor clinice. Experiența clinică referitoare la administrarea la gravide este limitată. VIRACEPT trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul așteptat justifică riscul probabil asupra fătului.

Se recomandă ca în niciun caz femeile infectate cu HIV să nu alăpteze sugarii pentru a se evita transmiterea HIV. Studiile efectuate la șobolanii care alăptează au arătat că nelfinavirul se excretează în laptele matern. La om, nu sunt disponibile date referitoare la excreția nelfinavirului în lapte. Femeile care alăptează trebuie instruite să întrerupă alăptarea dacă efectuează tratament cu VIRACEPT.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

VIRACEPT nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al VIRACEPT 250 mg comprimate a fost investigat în studii clinice controlate, efectuate la peste 1300 pacienți. La majoritatea pacienților din aceste studii s-au administrat fie doze de 750 mg de trei ori pe zi în monoterapie sau în asociere cu analogi nucleozidici, fie doze de 1250 mg de două ori pe zi în asociere cu analogi nucleozidici. Cel mai frecvent au fost raportate următoarele evenimente adverse cu cel puțin o relație posibilă de cauzalitate cu nelfinavir (adică, reacții adverse): diaree, greață și erupție cutanată tranzitorie. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse din studiile clinice cu nelfinavir

Reacțiile adverse din studiile clinice sunt enumerate în Tabelul 2. De asemenea, lista include modificări marcate ale rezultatelor testelor de laborator care au fost observate la nelfinavir (la 48 săptămâni).

**Tabel 2: Incidența reacțiilor adverse și modificărilor marcate ale rezultatelor testelor de laborator din studiile clinice de fază II și fază III. (Foarte frecvente (≥ 10 %); frecvente (≥ 1 % și < 10 %))**

<i>Aparate, sisteme și organe</i>	Reacții adverse	
<b>Frecvența Reacțiilor</b>	Grad 3 și 4	Toate gradele
<i>Tulburări gastrointestinale</i>		
Foarte frecvente		Diaree
Frecvente		Greață, meteorism abdominal
<i>Alecziuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Frecvente		Erupție cutanată tranzitorie
<i>Investigații de laborator</i>		
Frecvente		Creșterea concentrației plasmatice a ALT, creșterea concentrației plasmatice a AST, neutropenie, creșterea concentrației plasmatice a creatinin fosfokinazei, scăderea numărului neutrofilelor

### Copii și nou-născuți:

Un număr total de aproximativ 400 pacienți au fost tratați cu nelfinavir în studiile clinice privind tratamentul în pediatrie (Studiile clinice 524, 556, PACTG 377/725 și PENTA-7), pentru o perioadă de până la 96 săptămâni. Profilul reacțiilor adverse observat în timpul studiilor clinice pediatrice a fost similar celui din studiile clinice pentru adulți. Diareea a fost cel mai frecvent eveniment advers raportat la copii. Neutropenia/leucopenia a fost cea mai frecventă modificare anormală a parametrilor de laborator observată. În timpul acestor studii clinice mai puțin de 13% din numărul total de pacienți au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

### Experiența dobândită după punerea pe piață a nelfinavir

Reacțiile adverse grave și non-grave din rapoartele spontane din perioada de după obținerea autorizației de punere pe piață (unde nelfinavir a fost administrat ca singurul inhibitor de protează sau în asocieră cu altă terapie antiretrovirală), care nu au fost menționate anterior la pct. 4.8, pentru care nu se poate exclude o relație de cauzalitate cu nelfinavir, sunt prezentate mai jos. Deoarece aceste date provin din sistemul de raportare spontană, frecvența reacțiilor adverse este neconfirmată.

### Tulburări ale sistemului imunitar:

*Mai puțin frecvente ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* reacții de hipersensibilitate, incluzând bronho-pasm, febră, prurit, edem facial și erupție maculopapulară sau dermatită buloasă.

### Tulburări metabolice și de nutriție:

*Mai puțin frecvente - rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ):* tratamentul antiretroviral combinat a fost însoțit de redistribuirea țesutului adipos (lipodistrofie dobândită) la pacienții cu HIV, inclusiv de pierderea țesutului adipos subcutanat periferic și facial, creșterea țesutului adipos intraabdominal și visceral, de hipertrofia mamară și de acumularea dorso-cervicală de țesut adipos (lipohipertrofie ceafă de bizon).  
*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* debut *de novo* al diabetului zaharat sau agravarea diabetului zaharat existent.

### Tulburări gastrointestinale:

*Mai puțin frecvente ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* vărsături, pancreatită/creșterea amilazemiei.  
*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* meteorism abdominal.

### Tulburări hepatobiliare:

*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* hepatită, creșterea enzimelor hepatice și icter, atunci când nelfinavirul este utilizat în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale.

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* s-a raportat creșteri ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei, mialgie, miozită și rabdomioliză, în cazul administrării IP, mai ales în asocieră cu analogi nucleozidici.

### Tulburări vasculare:

*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* incidență crescută a sângerărilor spontane la pacienții cu hemofilie.

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

*Foarte rare ( $\leq 0,01\%$ ), incluzând raportări izolate:* eritem polimorf.

### Copii și adolescenți

În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au fost raportate reacții adverse suplimentare, acestea fiind enumerate mai jos. Deoarece aceste date provin din sistemul de raportări spontane, frecvența reacțiilor adverse este necunoscută: hipertrigliceridemie, anemie, creșterea acidului lactic sanguin și pneumonie.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Administrarea tratamentului antiretroviral combinat a fost însoțită de anomalii metabolice, cum ar fi creșterea trigliceridelor sanguine, creșterea colesterolului sanguin, rezistența la insulină, hiperglicemia și hiperlactacidemia. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă în momentul începerii administrării tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

#### 4.9 Supradozaj

La om, experiența referitoare la supradozajul acut cu VIRACEPT este limitată. Nu există antidot specific pentru supradozajul cu nelfinavir. Dacă este indicat, eliminarea nelfinavirului neabsorbit trebuie realizată prin provocarea vărsăturilor sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru a facilita îndepărtarea nelfinavirului neabsorbit se poate utiliza și administrarea de cărbune activat. Deoarece nelfinavirul se leagă într-o proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil să fie îndepărtat în mod semnificativ din sânge prin dializă.

Teoretic, supradozajul cu nelfinavir se poate asocia cu prelungirea intervalului QT pe ECG (vezi, de asemenea, pct. 5.3). Este justificată monitorizarea pacienților cu supradozaj.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AE04.

Mecanism de acțiune: proteaza HIV este o enzimă necesară clivajului proteolitic al precursorilor poliproteinei virale în proteine individuale decelate în cazul infecției cu HIV. Clivajul acestor poliproteine virale este esențial pentru maturarea formei infecțioase a virusului. Nelfinavirul se leagă reversibil de situsul activ al proteazei HIV și previne clivajul poliproteinelor rezultând formarea de particule virale imature neinfecțioase.

Activitate antivirală in vitro: activitatea antivirală *in vitro* a nelfinavirului a fost demonstrată atât în cazul infecțiilor cu HIV acute cât și în cele cronice, pe liniile de celule limfoblastoide, limfocite din sângele periferic și monocite/macrofage. S-a dovedit că nelfinavirul este activ împotriva unui spectru larg de tulpini de laborator și izolate clinice ale tulpinilor ROD ale HIV - 1 și HIV - 2.  $CE_{95}$  (concentrația eficientă 95%) a nelfinavirului este cuprinsă între 7 și 111 nM (cu valoarea medie de 58 nM). S-a demonstrat efectul aditiv până la sinergic al nelfinavirului împotriva HIV în asociere cu inhibitori de reverstranscriptază, zidovudină (ZDV), lamivudină (3TC), didanozină (ddI), zalcitabină (ddC) și stavudină (d4T), fără citotoxicitate crescută.

Rezistență: Rezistența virală la nelfinavir poate apărea pe calea mutațiilor proteazei virale la nivelul aminoacizilor din pozițiile 30, 88 și 90.

In vitro: s-au selectat izolate ale HIV cu susceptibilitate redusă la nelfinavir *in vitro*. Izolatele HIV obținute de la pacienții selectați tratați cu nelfinavir în monoterapie sau în asociere cu inhibitori ai reverstranscriptazei au fost monitorizate pentru observarea modificărilor fenotipice (n = 19) și genotipice (n = 195, dintre care 157 au putut fi evaluate) în cadrul studiilor clinice efectuate timp de 2 până la 82 săptămâni. S-au detectat una sau mai multe mutații ale proteazei HIV la aminoacizii din pozițiile 30, 35, 36, 46, 71, 77 și 88, la > 10% dintre pacienții ale căror izolate au putut fi evaluate. Din cei 19 pacienți pentru care s-au efectuat atât analizele fenotipice cât și genotipice pe izolatele clinice, 9 pacienți au prezentat izolate cu o susceptibilitate *in vitro* redusă (de 5 până la 93 ori) la nelfinavir. Izolatele obținute de la toți cei 9 pacienți au prezentat una sau mai multe mutații ale genei proteazei virale. Locul cel mai frecvent al mutației a părut să fie aminoacidul din poziția 30.

**Rezistență încrucișată in vitro:** Izolatele HIV obținute de la 5 pacienți tratați cu nelfinavir au prezentat o scădere a sensibilității *in vitro* la nelfinavir de 5 până la 93 ori, comparativ cu izolatele inițiale echivalente, dar nu au prezentat o scădere concordantă a sensibilității *in vitro* la indinavir, ritonavir, saquinavir sau amprenavir. Dimpotrivă, după tratamentul cu ritonavir, 6 din 7 izolate clinic cu sensibilitate *in vitro* scăzută la ritonavir (de 8 până la 113 ori), comparativ cu valorile inițiale, au prezentat, de asemenea, o susceptibilitate *in vitro* redusă la nelfinavir (de 5 până la 40 ori). O izolată HIV obținută de la un pacient care a efectuat tratament cu saquinavir a prezentat o sensibilitate scăzută la saquinavir (de 7 ori), dar nu a prezentat o scădere concordantă a sensibilității la nelfinavir. Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate la nelfinavir și inhibitorii de reverstranscriptază, deoarece sunt implicate enzime țintă diferite. Izolatele clinice (n = 5) cu sensibilitate scăzută la zidovudină, lamivudină sau nevirapină rămân total sensibile *in vitro* la nelfinavir.

**In vivo:** Incidența totală a mutației D30N la nivelul proteazei virale a izolatelor care au putut fi evaluate (n = 157) obținute de la pacienții care utilizează nelfinavir în monoterapie sau nelfinavir în asociere cu zidovudină și lamivudină sau stavudină a fost 54,8%. Incidența totală a altor mutații asociate cu rezistența primară la IP a fost 9,6% în cazul substituției L90M, în timp ce nu s-au observat substituții ale aminoacizilor din pozițiile 48, 82 și 84.

**Date de farmacodinamie clinică:** s-a dovedit că tratamentul cu nelfinavir în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale determină reducerea încărcăturii virale și creșterea numărului de celule CD4 la pacienții HIV - 1 seropozitivi. Scăderea ARN HIV observată în cazul tratamentului cu nelfinavir în monoterapie a fost mai puțin pronunțată și de durată mai scurtă. Efectele nelfinavirului (în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) asupra markerilor biologici de activitate a bolii, numărul de celule CD4 și ARN-ul viral, au fost evaluate în câteva studii în care au fost incluși pacienți infectați cu HIV - 1.

S-a evaluat comparativ eficacitatea regimului de administrare de două ori pe zi față de cel de administrare de trei ori pe zi a VIRACEPT 250 mg comprimate, mai ales la pacienții netratați anterior cu IP. Într-un studiu clinic randomizat, deschis, s-a comparat supresia ARN HIV determinată de tratamentul cu nelfinavir în doză de 1250 mg de două ori pe zi comparativ cu cea determinată de tratamentul cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi, la pacienții netratați anterior cu IP, care au fost tratați de asemenea cu stavudină (20 - 40 mg de două ori pe zi) și lamivudină (150 mg de două ori pe zi).

<b>Proporția pacienților cu valori ale ARN HIV sub limita inferioară de cuantificare (LOQ)(teste sensibile și foarte sensibile) în săptămâna 48</b>				
Test	Analiză	Viracept de două ori pe zi (%)	Viracept de trei ori pe zi (%)	ÎI 95%
Sensibil	Date observate	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)
Foarte sensibile	Date observate	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 (Ultima observație efectuată înainte de următoarea doză)

ITT = intention to treat (Intenție de tratament)

NC=F: non-completers = failures (retrageri din cadrul studiului=eșec terapeutic)

Regimul de administrare de două ori pe zi a determinat, semnificativ statistic, concentrații plasmatice maxime de nelfinavir mai mari decât regimul de administrare de trei ori pe zi. S-au observat diferențe mici, nesemnificative statistic, ale altor parametri farmacocinetici însă fără să tindă a favoriza un regim de administrare sau altul. Deși studiul 542 nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două regimuri de administrare, în ceea ce privește eficacitatea la un grup de pacienți dintre care cei mai mulți nu au fost tratați anterior cu antiretrovirale, nu se cunoaște semnificația acestor rezultate în cazul pacienților care au fost tratați anterior cu antiretrovirale.

Într-un studiu în care au fost incluși 297 pacienți HIV - 1 seropozitivi tratați cu zidovudină și lamivudină în asociere cu nelfinavir (2 doze diferite) sau doar cu zidovudină și lamivudină, valoarea



medie inițială a numărului celulelor CD4 a fost de 288 celule/mm<sup>3</sup> iar valoarea medie inițială a ARN HIV a fost de 5,21 log<sup>10</sup> copii/ml (160394 copii/ml). În săptămâna 24, scăderea medie a valorilor ARN HIV, determinată utilizând testul PCR (< 400 copii/ml), a fost de 2,33 log<sup>10</sup> la pacienții cărora li se administrează tratament asociat cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi, comparativ cu 1,34 log<sup>10</sup> la pacienții cărora li se administrează doar zidovudină și lamivudină. La 24 săptămâni, procentul pacienților la care valorile ARN HIV au scăzut sub limita de detecție a testului (< 400 copii/ml) a fost de 81% și de 8% pentru grupul tratat cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină, respectiv cel tratat doar cu zidovudină și lamivudină. În săptămâna 24, numărul mediu al celulelor CD4 a crescut cu 150 celule/mm<sup>3</sup> și cu 95 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul tratat cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină, respectiv cel tratat doar cu zidovudină și lamivudină. La 48 săptămâni, rezultatele obținute la aproximativ 75% dintre pacienții tratați cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină au rămas sub limita de detecție a testului (< 400 copii/ml); în cadrul acestui grup, creșterea medie a numărului de celule CD4 pentru acest grup a fost de 198 celule/mm<sup>3</sup> la 48 săptămâni.

Nu s-au remarcat diferențe importante referitoare la siguranța și tolerabilitatea administrării medicamentului între grupurile cu regimuri de administrare de două ori pe zi și de trei ori pe zi, aceeași proporție de pacienți din cadrul ambelor brațe ale studiului prezentând evenimente adverse de diferite intensități, indiferent de tipul relației cu medicamentele utilizate în studiu.

Concentrațiile plasmatice ale anumitor inhibitori ai proteazei HIV - 1, metabolizați în principal de CYP3A4, pot fi crescute prin administrarea în asociere de doze mici de ritonavir, care este un inhibitor al acestei căi de metabolizare. Schemele de tratament cu anumiți inhibitori ai proteazei, care fac obiectul acestei interacțiuni, necesită administrarea în asociere de doze mici de ritonavir („doze de potențare”), cu scopul de a crește concentrațiile plasmatice și de a optimiza eficacitatea antivirală. Concentrațiile plasmatice de nelfinavir, care este metabolizat predominant de CYP2C19 și doar parțial de CYP3A4, nu sunt crescute în mare măsură în urma administrării în asociere a ritonavirului și, prin urmare, nelfinavir nu necesită administrarea concomitentă cu doze mici de ritonavir. În două studii s-au comparat siguranța și eficacitatea administrării nelfinavirului (efect nepotențat) cu cele ale administrării inhibitorilor de proteaze potențat cu ritonavir, asociați fiecare cu alte medicamente antiretrovirale.

Studiul M98 - 863 este un studiu randomizat, dublu-orb, în care au fost incluși 653 pacienți care nu au fost tratați anterior cu antiretrovirale, în care se compară administrarea de lopinavir/ritonavir (400/100 mg de două ori pe zi n = 326) cu cea de nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi n = 327), fiecare în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) și stavudină (40 mg de două ori pe zi). Mediana valorii inițiale a ARN HIV - 1 a fost de 4,98 log<sup>10</sup> copii/ml pentru grupul cărui i s-a administrat nelfinavir și, respectiv, de 5,01 log<sup>10</sup> copii/ml pentru grupul cărui i s-a administrat lopinavir/ritonavir. Mediana numărului inițial de celule CD4+ a fost de 232 celule/mm<sup>3</sup> pentru ambele grupuri. În săptămâna 48, 63% dintre pacienții tratați cu nelfinavir și 75% dintre pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 400 copii/ml, în timp ce 52% dintre pacienții tratați cu nelfinavir și 67% dintre pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 50 copii/ml (intenție de tratament, retrageri = eșec terapeutic). În săptămâna 48, creșterea medie a numărului de celule CD4+ față de valoarea inițială, a fost de 195 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul cărui i s-a administrat nelfinavir și de, respectiv, 207 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul cărui i s-a administrat lopinavir/ritonavir. Pe parcursul celor 48 săptămâni de tratament, o proporție semnificativ statistic mai mare de pacienți din cadrul brațului de tratament cu lopinavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 50 copii/ml comparativ cu cele observate în cadrul brațului de tratament cu nelfinavir.

Studiul APV30002 este un studiu randomizat, deschis, în care au fost incluși 649 pacienți care nu au fost tratați anterior cu antiretrovirale, cu boală HIV avansată, în care se compară administrarea de fosamprenavir/ritonavir (1400/200 mg de patru ori pe zi n = 322) cu cea de nelfinavir (1250 mg de două ori pe zi n = 327), fiecare în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) și abacavir (300 mg de două ori pe zi). Mediana valorii inițiale a ARN HIV - 1 a fost de 4,8 log<sup>10</sup> copii/ml pentru ambele grupuri de tratament. Medianele numărului inițial de celule CD4+ au fost de 177 și 166 x 10<sup>6</sup>

celule/l pentru grupul căruia i s-a administrat nelfinavir și, respectiv, pentru cel căruia i s-a administrat fosamprenavir/ritonavir. În săptămâna 48, s-a fost demonstrat o non-inferioritate, 68% dintre pacienții din cadrul grupului tratat cu nelfinavir și 69% dintre pacienții din cadrul grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir având valori ale ARN HIV - 1 < 400 copii/ml, în timp ce 53% dintre pacienții din cadrul grupului tratat cu nelfinavir și 55% dintre pacienții grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 50 copii/ml (intenție de tratament, reacutizarea bolii/întreruperea tratamentului = eșec terapeutic). Creșterea medie a numărului de celule CD4+ față de valoarea inițială, pe parcursul a 48 săptămâni, a fost de 207 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul căruia i s-a administrat nelfinavir și, respectiv, de 203 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul căruia i s-a administrat fosamprenavir/ritonavir. Incidența eșecului terapeutic virologic a fost mai mare în cadrul grupului tratat cu nelfinavir (17%) decât în cadrul grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir (7%). Apariția rezistenței la NRTI în urma efectuării tratamentului a fost semnificativ mai puțin frecventă în cadrul grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir decât în cadrul celui tratat cu nelfinavir (13% față de 57%; p < 0,001).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au evaluat proprietățile farmacocinetice ale nelfinavirului la voluntari sănătoși și la pacienți infectați cu HIV. Nu s-au observat diferențe substanțiale între rezultatele obținute la voluntarii sănătoși și cele obținute la pacienții infectați cu HIV.

**Absorbție:** după administrarea orală a dozei unice sau de doze repetate de 500 până la 750 mg (două până la trei comprimate de 250 mg) cu alimente, concentrațiile plasmatiche maxime de nelfinavir au fost obținute, de regulă, după 2 până la 4 ore.

După administrarea dozelor repetate de 750 mg la intervale de 8 ore timp de 28 zile (starea de echilibru), concentrațiile plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) au prezentat valori medii de 3–4 μg/ml iar concentrațiile plasmatiche înaintea administrării următoarei doze (concentrațiile minime -  $C_{min}$ ) au fost de 1-3 μg/ml. După administrarea dozei unice de nelfinavir s-a observat o creștere a concentrației plasmatiche mai mare decât cea proporțională cu doza; cu toate acestea, fenomenul nu a fost observat după administrarea dozelor repetate.

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la pacienți HIV - pozitivi s-a comparat administrarea dozelor repetate de 1250 mg de două ori pe zi (de două ori pe zi) cu cea a dozelor repetate de 750 mg de trei ori pe zi (de trei ori pe zi) timp de 28 zile. La pacienții tratați cu VIRACEPT de două ori pe zi (n = 10) s-a obținut o valoare a  $C_{max}$  a nelfinavirului de  $4,0 \pm 0,8$  μg/ml iar cea a concentrațiilor minime obținute dimineața și seara de  $2,2 \pm 1,3$  μg/ml și, respectiv, de  $0,7 \pm 0,4$  μg/ml. La pacienții tratați cu VIRACEPT de trei ori pe zi (n = 11) s-a obținut o valoare a  $C_{max}$  a nelfinavirului de  $3,0 \pm 1,6$  μg/ml iar cea a concentrațiilor minime obținute dimineața și seara de  $1,4 \pm 0,6$  μg/ml și, respectiv, de  $1,0 \pm 0,5$  μg/ml. Diferențele dintre concentrațiile minime obținute dimineața și după-amiaza sau seara în cazul utilizării regimurilor de administrare de trei ori pe zi și de două ori pe zi au fost, de asemenea, observate la voluntarii sănătoși cărora li s-au administrat doze la intervale exacte de 8 sau 12 ore.

Profilul farmacocinetic al nelfinavirului a fost similar în timpul administrării de două ori pe zi și de trei ori pe zi. La pacienți,  $ASC_{0-24}$  în cazul administrării dozei de 1250 mg de două ori pe zi a fost  $52,8 \pm 15,7$  μg•ora/ml (n = 10) iar în cazul administrării dozei de 750 mg de trei ori pe zi a fost  $43,6 \pm 17,8$  μg•ora/ml (n = 11). Expunerile la medicament înainte de următoarea doză rămân cel puțin de douăzeci de ori mai mari decât valoarea medie din  $I\dot{I}_{05}$  pe parcursul intervalului dintre administrări, pentru ambele regimuri de administrare utilizate. Nu s-a stabilit relevanța clinică a stabilirii unei relații între măsurătorile *in vitro*, potența medicamentului și evoluția clinică. S-a observat o creștere mai mare decât cea proporțională cu doza a concentrațiilor plasmatiche de nelfinavir după administrarea dozei unice; cu toate acestea, fenomenul nu a fost observat după administrarea de doze repetate.

Nu s-a determinat biodisponibilitatea absolută a VIRACEPT.

### Efectul alimentelor asupra absorbției gastrointestinale

Alimentele cresc expunerea la nelfinavir și scad variabilitatea farmacocineticii nelfinavir comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Într-un studiu clinic, voluntarii sănătoși au primit o singură doză de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg), în condiții de repaus alimentar sau cu alimente (trei mese cu conținuturi diferite de calorii și lipide). În al doilea studiu clinic, voluntarii sănătoși au primit o singură doză de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg), în condiții de repaus alimentar sau cu alimente (două mese cu conținut diferit de lipide). Rezultatele de la cele două studii sunt rezumate mai jos.

### **Creșterea ASC, C<sub>max</sub> și T<sub>max</sub> pentru nelfinavir după ingestia de alimente, comparativ cu condiții de repaus alimentar după 1250 mg VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg)**

Număr de kcal	% Lipide	Număr de pacienți	Creșterea ASC	Creșterea C <sub>max</sub>	Creștere în T <sub>max</sub> (ore)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

### **Creșterea ASC, C<sub>max</sub> și T<sub>max</sub> în condiții de ingestie de alimente cu conținut scăzut de lipide (20%) versus conținut crescut de lipide (50%) comparativ cu condiții de repaus alimentar după 1250 mg VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg)**

Număr de kcal	% Lipide	Număr de pacienți	Creșterea ASC	Creșterea C <sub>max</sub>	Creștere în T <sub>max</sub> (ore)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Expunerea la nelfinavir crește la ingestia meselor cu conținut caloric sau lipidic ridicat, luate cu VIRACEPT.

Distribuția: în plasmă, nelfinavirul este legat în proporție foarte mare de proteine ( $\geq 98\%$ ). Atât la animale cât și la om, volumele de distribuție estimate sunt 2 – 7 l/kg, aceasta depășind cantitatea totală de apă din organism, ceea ce sugerează o distribuție tisulară largă a nelfinavirului.

Metabolizare: Studiile *in vitro* au demonstrat că mai multe izoenzime ale citocromului P450, inclusiv CYP3A, CYP2C19/C9 și CYP2D6 sunt responsabile de metabolizarea nelfinavirului. În plasmă au fost decelați un metabolit oxidativ major și mai mulți metaboliți oxidativi minori. Metabolitul oxidativ major, M8 (*terț-butil* hidroxi nelfinavir) are activitate antivirală *in vitro* egală cu cea a medicamentului nemodificat iar formarea sa este catalizată de citocromul polimorf CYP2C19. Degradarea ulterioară a M8 pare a fi catalizată de CYP3A4. La subiecții cu activitate normală a CYP2C19, concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 25% din concentrația totală plasmatică a substanțelor derivate din nelfinavir. Este de așteptat ca la metabolizatorii lenți ai CYP2C19 sau la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5), concentrațiile plasmatice de nelfinavir să fie crescute, în timp ce concentrațiile de *terț-butil* hidroxi nelfinavir să fie neglijabile sau nemăsurabile.

Eliminarea: clearance-ul oral estimat după administrarea dozelor unice (24 – 33 l/oră) și a dozelor repetate (26 – 61 l/oră) indică faptul că nelfinavir prezintă biodisponibilitate hepatică medie până la mare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a fost, tipic, de 3,5 până la 5 ore. Cea mai mare parte (87%) dintr-o doză orală de 750 mg conținând <sup>14</sup>C - nelfinavir a fost regăsită în materiile fecale; radioactivitatea totală a materiilor fecale a fost alcătuită din nelfinavir (22%) și numeroși metaboliți oxidativi (78%). Doar 1-2% din doză a fost regăsită în urină, din care nelfinavirul nemodificat a fost componentul major.

### Profilul farmacocinetic la grupe speciale de pacienți:

#### Copii și adolescenți:

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 2 și 13 ani, clearance-ul nelfinavirului administrat oral este de aproximativ 2 până la de 3 ori mai mare decât la adulți, cu o mare variabilitate interindividuală.

Administrarea de VIRACEPT pulbere orală sau comprimate, în doză de aproximativ 25 - 30 mg/kg de trei ori pe zi cu alimente determină obținerea unor concentrații plasmatice la starea de echilibru care sunt similare cu cele obținute la adulții cărora li se administrează 750 mg de trei ori pe zi.

Farmacocinetica nelfinavir a fost investigată în 5 studii clinice la pacienți copii și adolescenți, de la naștere până la vârsta de 13 ani. Pacienții au primit VIRACEPT fie de trei ori pe zi sau de două ori pe zi cu alimente sau la masă. Schemele de dozare și valorile ASC<sub>24</sub> asociate sunt rezumate mai jos.

#### Rezumatul valorilor ASC<sub>24</sub> la starea de echilibru a nelfinavir în studiile la copii și adolescenți

Nr. protocol	Schemă de dozare <sup>1</sup>	N <sup>2</sup>	Vârstă	Alimente luate cu Viracept	ASC <sub>24</sub> (mg/oră/l) Medie aritmetică ± DS
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg de trei ori pe zi	14	2-13 ani	Pulbere cu lapte, lapte praf, budinci sau apă ca parte a unei mese ușoare sau comprimate luate cu o masă ușoară	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg de două ori pe zi	6	3-11 ani	Cu alimente	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg de trei ori pe zi	4	2-9 luni	Cu lapte	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg de două ori pe zi	12	2-9 luni	Cu lapte	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg de două ori pe zi	10	6 săptămâni	Pulbere cu apă, lapte, lapte praf, lapte praf cu soia, lapte de soia sau suplimente nutritive	44,1 ± 27,4
			1 săptămână		45,8 ± 32,1

<sup>1</sup> Doza specificată de protocol (medii dozei actuale)

<sup>2</sup> N: numărul pacienților cu rezultate farmacocinetice evaluabile

Valorile C<sub>min</sub> nu sunt prezentate în tabel, deoarece nu sunt disponibile din toate studiile clinice

Date farmacocinetice sunt, de asemenea, disponibile de la 86 pacienți (cu vârsta între 2 și 12 ani) care au primit 25-35 mg/kg de trei ori pe zi VIRACEPT în studiul AG1343-556. Datele farmacocinetice din studiul AG1343-556 au fost mai variabile decât datele din alte studii clinice desfășurate la copii și adolescenți; intervalul de încredere 95% pentru ASC<sub>24</sub> a fost între 9 până la 121 mg/oră/l.

Per total utilizarea de VIRACEPT la copii și adolescenți se asociază cu o expunere cu o variabilitate mare la medicament. Nu se cunoaște motivul acestei variabilități mari, dar acesta poate fi un aport alimentar neadecvat la pacienții copii și adolescenți.

#### Vârștnici:

Nu există date disponibile referitoare la administrarea medicamentului la vârștnici.

#### Insuficiență hepatică:

Farmacocinetica dozelor repetate de nelfinavir nu a fost studiată la pacienți HIV-pozitivi cu insuficiență hepatică.

La pacienții cu insuficiență hepatică și la voluntarii sănătoși s-a studiat profilul farmacocinetic al nelfinavirului după administrarea dozei unice de 750 mg. S-a observat o creștere cu 49%-69% a ASC a nelfinavirului în cadrul grupurilor de pacienți cu insuficiență hepatică decompensată (clasele A - C Child-Turcotte) comparativ cu grupul voluntarilor sănătoși. Pe baza rezultatelor acestui studiu nu pot

fi făcute recomandări specifice de administrare pentru nelfinavir. Un al doilea studiu a evaluat farmacocinetica nelfinavir la starea de echilibru (1250 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni) la pacienți adulți HIV-seronegativi cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A; n=6) sau moderată (Child-Pugh B; n=6). Comparativ cu pacienții din grupul de control cu funcție hepatică normală, ASC și  $C_{max}$  ale nelfinavir nu au fost semnificativ diferite la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar au fost cu 62%, respectiv 22% mai crescute la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În timpul studiilor *in vitro*, canalele cardiace de potasiu umane clonate (hERG) au fost inhibitate de nelfinavir în concentrații crescute și de metabolitul său activ M8. Canalele de potasiu hERG au fost inhibitate în proporție de 20% în cazul unor concentrații de nelfinavir și M8 care sunt de aproximativ patru până la cinci ori și, respectiv, șaptezeci ori, peste media concentrațiilor plasmatice ale formelor libere ale substanțelor la om. Prin contrast, nu s-au observat efecte care să sugereze prelungirea intervalului QT pe ECG în cazul administrării dozelor similare la câine sau pe țesut cardiac izolat. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor date obținute *in vitro*. Cu toate acestea, pe baza datelor despre medicamentele cunoscute că determină prelungirea intervalului QT, blocarea a peste 20% din canalele de potasiu hERG poate fi relevantă clinic. De aceea trebuie avut în vedere potențialul de prelungire a intervalului QT în cazurile de supradozaj.

Toxicitate acută și cronică: s-au efectuat studii de toxicitate acută și cronică în cazul administrării orale la șoareci (500 mg/kg și zi), șobolani (până la 1000 mg/kg și zi) și la maimuțe (până la 800 mg/kg și zi). La șobolani s-au constatat creșterea în greutate a ficatului și hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene proporționale cu doza administrată. La maimuțe s-au constatat scăderea în greutate și declinul stării fizice generale, împreună cu date generale de toxicitate gastrointestinală.

Mutagenitate: studiile *in vitro* și *in vivo* cu sau fără activare metabolică au evidențiat că nelfinavirul nu are activitate mutagenică sau genotoxică.

Carcinogenitate: S-au efectuat la șoareci și șobolani studii de carcinogenitate în cazul administrării orale timp de doi ani. La șoareci, administrarea a până la 1000 mg/kg și zi nu a determinat apariția vreunui semn de efect oncogen. La șobolani, administrarea orală a 1000 mg/kg și zi a determinat creșterea incidenței adenoamelor și carcinoamelor cu celule foliculare tiroidiene, față de loturile de control. Expunerile sistemice au fost de 5 - 4 ori mai mari decât cele determinate de dozele terapeutice administrate la om. Administrarea a 300 mg/kg și zi a determinat o creștere a incidenței adenoamelor cu celule foliculare tiroidiene. S-a demonstrat că administrarea cronică de nelfinavir la șobolani determină efecte în concordanță cu inducția enzimatică, care predispune șobolanii, dar nu omul, la apariția neoplasmelor tiroidiene. Greutatea acestei dovezi evidențiază faptul că este puțin probabil ca nelfinavirul să fie carcinogen la om.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Produsul oral conține:

- celuloză microcristalină
- maltodextrină
- fosfat dipotasic
- cros повідonă
- hipromeloză
- aspartam (E951)
- palmitat de zaharoză
- aromatizanți naturali și artificiali.

## **6.2 Incompatibilități**

Din cauza gustului, medicamentul nu trebuie amestecat cu substanțe acide (vezi pct. 4.2).

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

VIRACEPT 50 mg/g pulbere orală este disponibil în flacoane din plastic PEÎD prevăzute cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii cu garnitură din polietilenă. Fiecare flacon conține 144 grame pulbere orală și este disponibil împreună cu o linguriță dozatoare din polipropilenă de 1 gram (albă) și o linguriță dozatoare din polipropilenă de 5 grame (albastră).

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

În cutie vă sunt puse la dispoziție două lingurițe dozatoare, o linguriță albă de 1 gram și o linguriță albastră de 5 grame.

1. Măsurați o linguriță rasă de pulbere utilizând mânerul celeilalte lingurițe pentru a îndepărta excesul de pulbere.
2. Amestecați pulberea orală cu apă, lapte, lapte praf, lapte din soia, suplimente nutritive sau budincă
3. Nu amestecați pulberea orală cu alimente sau băuturi acide
4. Pulberea orală amestecată în alimente ca cele descrise la punctul 2 se recomandă să fie utilizată într-un interval de 6 ore

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/054/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 22 ianuarie 1998

Data ultimei reînnoirii a autorizației: 23 ianuarie 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIRACEPT 250 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține mesilat de nelfinavir corespunzător la nelfinavir 250 mg.

Excipienți:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate, alungite, biconvexe, de culoare albastră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

VIRACEPT este indicat în tratamentul antiretroviral asociat al adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 3 ani și peste, infectați cu virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV - 1).

Pentru pacienții tratați anterior cu inhibitori ai proteazei (IP), alegerea nelfinavirului trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și pe antecedentele de tratament.

Vezi pct. 5.1.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu VIRACEPT trebuie început de un medic experimentat în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

VIRACEPT este administrat oral și trebuie înghițit întotdeauna cu alimente (vezi pct. 5.2)

Pacienții cu vârsta peste 13 ani: doza recomandată de VIRACEPT 250 mg comprimate filmate este de **1250 mg (5 comprimate), de două ori pe zi (BID) sau 750 mg (trei comprimate) de trei ori pe zi (TID)** administrate pe cale orală.

Eficacitatea regimului de administrare BID (de două ori pe zi) a fost evaluată comparativ cu cea a regimului de administrare TID (de trei ori pe zi), în primul rând la pacienții netratați anterior cu IP (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu vârsta între 3 și 13 ani: la copii, doza inițială recomandată este de **50 - 55 mg/kg, BID**, sau dacă este utilizat regimul de administrare **TID**, doza inițială recomandată este de **25 - 35 mg/kg** pe doză.

Doza recomandată de VIRACEPT comprimate filmate care trebuie administrată **BID la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani este**, după cum urmează:

<b>Doza de administrat de două ori pe zi la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani</b>	
<b>Greutate corporală a pacientului în kg</b>	<b>Numărul de comprimate filmate VIRACEPT 250 mg pe doză*</b>
18 până la 22 kg	4
peste 22 kg	5

Doza recomandată de VIRACEPT comprimate filmate care trebuie administrată **TID la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani** este prezentată în tabelul de mai jos. **La copiii cu greutatea corporală cuprinsă între 10,5–12 kg, 12–14 kg și 18–22 kg se va administra un număr diferit de comprimate la fiecare masă.** Tabelul prezintă o schemă de administrare care asigură că în fiecare zi este administrată doza zilnică totală corespunzătoare de VIRACEPT în funcție de greutatea copilului.

Medicul care prescrie medicamentul trebuie să sfătuiască persoana care are grijă de pacient să monitorizeze cu atenție creșterile de greutate ale copilului, pentru a se asigura că este administrată doza zilnică totală adecvată. De asemenea, medicul care prescrie medicamentul trebuie să atragă atenția persoanei care are grijă de pacient asupra importanței respectării instrucțiunilor de dozaj și administrării numărului corespunzător de comprimate pentru fiecare doză împreună cu alimente

<b>Doza de administrat de trei ori pe zi la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani</b>				
<b>Greutate corporală a pacientului în kg</b>	<b>Numărul recomandat de comprimate la fiecare masă</b>			<b>Numărul total de comprimate pe zi</b>
	<b>Numărul de comprimate la micul dejun</b>	<b>Numărul de comprimate la masa de prânz</b>	<b>Numărul de comprimate la cină</b>	
7,5 până la 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 până la 10,5 kg	1	1	1	3
<b>10,5 până la 12 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>12 până la 14 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
14 până la 16 kg	2	2	2	6
16 până la 18 kg	2	2	2	6
<b>18 până la 22 kg*</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
peste 22 kg	3	3	3	9

\* La copiii cu aceste valori ale greutății corporale se va administra un număr inegal de comprimate în timpul zilei. Răspunsurile virologice și imunologice trebuie monitorizate pentru a se asigura că acești copii obțin răspuns la tratament.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimate, comprimatele VIRACEPT pot fi dispersate într-o jumătate de pahar cu apă, agitând bine cu o lingură. Odată dispersate comprimatele, lichidul albăstrui, tulbure, trebuie amestecat bine și consumat imediat. Paharul trebuie clătit cu o jumătate de cană de apă și soluția rămasă trebuie înghițită pentru a se asigura că întreaga doză este consumată.

Alimentele acide sau sucul acid (de exemplu suc de portocale, suc de mere sau sos de mere) nu se recomandă a fi utilizate în asociere cu VIRACEPT, deoarece amestecul poate avea un gust amar. Suspensia VIRACEPT trebuie administrată împreună cu alimente.

Medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că persoana care are grijă de pacient înțelege importanța monitorizării aderenței la tratament și metoda adecvată de preparare și administrare a comprimatelor VIRACEPT la copii, pentru fiecare interval de greutate.

**Insuficiență renală și hepatică:** nu există date specifice pentru pacienții HIV pozitivi cu insuficiență renală și, de aceea, nu pot fi făcute recomandări specifice de dozaj (vezi pct. 4.4). Nelfinavirul este metabolizat și eliminat în principal la nivel hepatic. Nu există suficiente date obținute de la pacienții cu insuficiență hepatică, de aceea nu pot fi făcute recomandări specifice de dozaj (vezi pct. 5.2). Se recomandă administrarea cu precauție a VIRACEPT la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.



Administrarea în asociere cu alte medicamente cu indice terapeutic mic și care sunt substraturi ale CYP3A4 [de exemplu terfenadină, astemizol, cisapridă, amiodaronă, chinidină, pimozidă, triazolam, midazolam administrat oral (pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolamului, vezi pct. 4.5), derivați de ergot, lovastatină și simvastatină, alfuzosin și sildenafil, atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (pentru utilizarea sildenafilului și a altor inhibitori de PDE-5 la pacienții cu disfuncție erectilă, vezi pct. 4.5)].

Inductorii potenți ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital și carbamazepină) scad concentrațiile plasmatiche de nelfinavir.

Administrarea concomitentă cu rifampicină este contraindicată, din cauza reducerii expunerii la nelfinavir.

Medicii nu trebuie să utilizeze inductori puternici ai CYP3A4 în asociere cu VIRACEPT și trebuie să aibă în vedere utilizarea unor alternative terapeutice în cazul în care un pacient efectuează tratament cu VIRACEPT (vezi pct. 4.5).

Nu trebuie utilizate preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) în timpul administrării nelfinavirului din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatiche și de reducere a efectelor clinice ale nelfinavir (vezi pct. 4.5).

VIRACEPT nu trebuie administrat în asociere cu omeprazol din cauza scăderii expunerii la nelfinavir și la metabolitul său activ M8 (terț-butil-hidroxi-nelfinavir). Aceasta poate determina o pierdere a răspunsului virologic și posibilă rezistență la VIRACEPT (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare

Pacienții trebuie instruiți că VIRACEPT nu vindecă infecția cu HIV, că este posibil să facă infecții sau alte boli asociate bolii determinate de HIV și că nu s-a demonstrat că VIRACEPT determină reducerea riscului de transmitere prin contact sexual sau prin contaminare cu sânge a bolii determinate de HIV.

Sindrom de Reactivare Imună: La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă în momentul instaurării terapiei antiretrovirale asociate (CART), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuni și care să determine afecțiuni clinice grave, sau agravarea simptomelor. În mod obișnuit, astfel de reacții au fost observate în decurs de câteva săptămâni după începerea CART. Reacția determinată de virusul citomegalic, infecțiile generalizate și/sau focalizate cu micobacterii și pneumonia determinată de *Pneumocystis carinii* sunt exemple relevante. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie început tratamentul atunci când este necesar.

Boală hepatică: Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate a administrării nelfinavirului la pacienții cu tulburări hepatice semnificative subiacente. Pacienții cu hepatită cronică B sau C și tratați cu terapie antiretrovirală asociată prezintă un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse hepatice severe și care pot pune în pericol viața. În cazul efectuării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatită B sau C, trebuie să se ia în considerare informațiile relevante despre aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral asociat, iar aceștia trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă la acești pacienți există semne ale agravării bolii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului. Nu s-a studiat utilizarea nelfinavir la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. În absența acestor studii, sunt necesare precauții, deoarece pot să apară creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de nelfinavir și/sau ale enzimelor hepatice.

Pacienții cu insuficiență hepatică nu trebuie tratați cu colchicină în asociere cu VIRACEPT.

Osteonecroză: Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere

îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

***Insuficiență renală:*** Deoarece nefinavir este legat în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil că va fi semnificativ eliminat prin hemodializă sau dializă peritoneală. De aceea, la acești pacienți, nu se recomandă precauții speciale sau ajustări ale dozei.

Pacienții cu insuficiență renală nu trebuie tratați cu colchicină în asociere cu VIRACEPT.

***Diabetul zaharat și hiperglicemia:*** La pacienții cărora li se administrează IP s-a raportat apariția *de novo* a diabetului zaharat, hiperglicemiei sau exacerbarea diabetului zaharat existent. La unii dintre aceștia, hiperglicemia a fost severă, iar în unele cazuri s-a asociat, de asemenea, cu cetoacidoză. Mulți pacienți au prezentat afecțiuni medicale care au necesitat diagnostic diferențial, dintre care unele au necesitat tratament cu medicamente a căror utilizare a fost asociată cu apariția diabetului sau a hiperglicemiei.

***Pacienți cu hemofilie:*** La pacienții cu hemofilie tip A sau B tratați cu IP s-a raportat creșterea incidenței sângerărilor, inclusiv a apariției hematoamelor cutanate și hemartrozelor spontane. La unii pacienți s-a administrat o doză suplimentară de factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reînceput dacă acesta fusese întrerupt. S-a presupus existența unei relații de cauzalitate, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie avertizați referitor la posibilitatea de creștere a incidenței sângerărilor.

***Lipodistrofie:*** La pacienții infectați cu HIV, terapia antiretrovirală asociată s-a asociat cu redistribuirea țesutului adipos (lipodistrofie dobândită). Nu se cunosc în prezent consecințele pe termen lung ale acestor evenimente. Mecanismul acestor evenimente nu este pe deplin cunoscut. S-a emis ipoteza unei legături între lipomatoza viscerală și utilizarea IP, și între lipodistrofie și inhibitorii analogi nucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTI). Un risc mai mare de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali cum ar fi vârsta înaintată și cu factori legați de medicament cum ar fi durata mai mare a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examinarea clinică trebuie să includă evaluarea semnelor fizice ale redistribuirii țesutului adipos. Trebuie acordată atenție determinării lipidelor plasmatică și glicemiei. Tulburările lipidice trebuie abordate în mod adecvat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.8).

***Inhibitori ai PDE5:*** Este necesară prudență deosebită la prescrierea sildenafil, tadalafil sau vardenafil pentru tratamentul disfuncției erectile la pacienții cărora li se administrează VIRACEPT. Se anticipează ca administrarea concomitentă de VIRACEPT cu aceste medicamente să le crească concentrațiile și poate determina evenimente adverse asociate, cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de sildenafil, prescris pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, cu VIRACEPT este contraindicată (vezi pct. 4.3).

***Inhibitori de HMG-CoA reductază (statine):*** Inhibitorii de HMG-CoA reductază pot interacționa cu inhibitorii de protează, crescând riscul de miopatie, incluzând rhabdomioliză. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează cu lovastatină sau simvastatină este contraindicată. De asemenea, alți inhibitori de HMG-CoA reductază pot interacționa cu inhibitorii de protează și trebuie utilizați cu precauție.

Administrarea concomitentă de salmeterol cu VIRACEPT nu este recomandată. Asocierea poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate salmeterolului, incluzând prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nelfinavirul este metabolizat în primul rând de izoenzimele CYP3A4 și CYP2C19 ale citocromului P450 (vezi pct. 5.2). Nelfinavir este de asemenea un inhibitor de CYP3A4. Pe baza datelor obținute *in vitro*, este puțin probabil ca nelfinavirul, în concentrații cuprinse în limitele terapeutice, să inhibe alte izoenzime ale citocromului P450.

*Asocieri cu alte medicamente:* Se recomandă administrarea cu precauție a VIRACEPT ori de câte ori este administrat concomitent cu agenți care sunt inductori sau inhibitori și/sau substraturi ale CYP3A4; astfel de asocieri pot necesita ajustări ale dozelor (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.8).

*Substraturi ale CYP3A4:* Este contraindicată administrarea sa în asociere cu următoarele medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care au indice terapeutic îngust: terfenadină, astemizol, cisapridă, amiodaronă, chinidină, derivați de ergot, pimozidă, midazolam oral, triazolam, alfuzosin și sildenafil atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).

Este de așteptat ca administrarea în asociere de IP cu sildenafil să crească substanțial concentrațiile de sildenafil și poate avea ca rezultat creșterea reacțiilor adverse asociate sildenafil, inclusiv hipotensiune arterială, modificări vizuale și priapism.

Pentru alte substraturi ale CYP3A4 poate fi necesară o scădere a dozei sau considerarea unei alternative (Tabel 1).

Asocierea de nelfinavir cu propionat de fluticazonă poate crește concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă. Luați în considerare alternative care nu sunt metabolizate de CYP3A4, cum ar fi beclometazona.

Administrarea concomitentă de trazadonă și nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de trazadonă și trebuie luată în considerare o doză mai mică de trazadonă.

Administrarea concomitentă de nelfinavir cu simvastatină sau lovastatină poate determina creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de simvastatină și lovastatină și este contraindicată (vezi pct. 4.3). Se pot lua în considerare alternative care nu sunt substraturi ale CYP3A4 cum sunt pravastatina sau fluvastatina. Alți inhibitori de HMG-CoA reductază pot de asemenea interacționa cu inhibitorii de protează și trebuie utilizați cu precauție.

Administrarea concomitentă de salmeterol cu VIRACEPT nu este recomandată. Asocierea poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate salmeterolului, incluzând prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.

Administrarea warfarinei în asociere cu VIRACEPT poate modifica concentrațiile plasmatice de warfarină. În timpul tratamentului cu VIRACEPT și în special la începutul terapiei, se recomandă monitorizarea atentă a valorii INR (international normalized ratio).

*Inductori ai enzimelor metabolizante:* Inductorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital și carbamazepină) pot scădea concentrațiile plasmatice de nelfinavir iar asocierea lor este contraindicată (vezi pct. 4.3). Trebuie manifestată precauție în cazul administrării în asociere cu alte medicamente care induc CYP3A4.

Concentrațiile plasmatice de midazolam se așteaptă a fi semnificativ mai mari când midazolam este administrat oral și de aceea, nu trebuie administrat în asociere cu nelfinavir. Administrarea parenterală de midazolam în asociere cu nelfinavir trebuie să se facă într-o unitate de terapie intensivă, pentru a asigura o monitorizare clinică atentă. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam dacă este administrată mai mult decât o singură doză (Tabel 1).

*Inhibitori ai enzimelor metabolizante:* În cazul administrării concomitente a nelfinavirului cu inhibitori ai CYP2C19 (de exemplu fluconazol, fluoxetină, paroxetină, lansoprazol, imipramină, amitriptilină și diazepam) se poate aștepta o diminuare a conversiei nelfinavirului în metabolitul său major activ, M8, (*terț-butil*-hidroxi-nelfinavir), cu o creștere concomitentă a concentrațiilor plasmatice de nelfinavir (vezi pct. 5.2). Datele limitate obținute în cadrul studiilor clinice de la pacienții cărora li se administrează unul sau mai multe dintre aceste medicamente în asociere cu nelfinavir, au evidențiat că

nu este așteptat un efect semnificativ clinic asupra siguranței și eficacității administrării. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un asemenea efect.

Interacțiunile dintre nelfinavir cu medicamentele selectate care descriu impactul nelfinavir asupra farmacocineticii medicamentelor administrate în asociere și impactul altor medicamente asupra nelfinavir sunt enumerate în Tabelul 1.

**Tabel 1: Interacțiuni și recomandări de dozaj în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente**

Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %	Recomandări privind administrarea în asociere
<b>INRT</b>		
		Nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic între nelfinavir și analogii nucleozidici. În prezent, nu există nicio dovadă de efect inadecvat al zidovudinei la nivelul SNC care să poată fi asociat cu scăderea ușoară a concentrațiilor plasmatice de zidovudină în cazul administrării concomitente cu nelfinavir. Deoarece se recomandă ca administrarea didanozinei să se facă în condiții de repaus alimentar, VIRACEPT trebuie administrat (cu alimente) la o oră după sau cu mai mult de 2 ore înainte de administrarea didanozinei.
<b>Inhibitori de protează</b>		
Ritonavir 500 mg în doză unică (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi 6 zile)	ASC ritonavir ↔ C <sub>max</sub> ritonavir ↔ Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament
Ritonavir 500 mg de două ori pe zi, 3 doze (nelfinavir 750 în doză unică)	Concentrațiile de ritonavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 152%	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament
Ritonavir 100 mg sau 200 mg de două ori pe zi (nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi administrare dimineața)	Concentrațiile de ritonavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 20% ASC metabolit M8 ↑ 74%	Nu există diferențe semnificative între dozele mici de ritonavir (fie 100 fie 200 mg de două ori pe zi) privind efectele asupra ASC ale nelfinavirului și M8. Nu s-a stabilit relevanța clinică a acestor observații.
Ritonavir 100 mg sau 200 mg de două ori pe zi (nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi administrare seara)	Concentrațiile de ritonavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 39% ASC metabolit M8 ↑ 86%	
Indinavir 800 mg în doză unică (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi X 7 zile)	ASC indinavir ↑ 51% C <sub>max</sub> indinavir ↔ Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Nu s-a stabilit profilul de siguranță al asocierii de indinavir + nelfinavir
Indinavir 800 mg Q8H X 7 zile (nelfinavir 750 mg în doză unică)	Concentrațiile de indinavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 83%	
Saquinavir 1200 mg în doză unică (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi X 4 zile)	ASC saquinavir ↑ 392% Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	

<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Saquinavir 1200 mg de trei ori pe zi (nelfinavir 750 mg în doză unică)	Concentrațiile de saquinavir nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 30%	
Amprenavir 800 mg de trei ori pe zi (nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC amprenavir ↔ C <sub>min</sub> amprenavir ↑ 189% ASC nelfinavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament
<b><i>Inhibitori analogi non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)</i></b>		
Efavirenz 600 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC efavirenz ↔ ASC nelfinavir ↓ 20%	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciun medicament
Delavirdină 400 mg de trei ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC delavirdină ↓ 31% ASC nelfinavir ↑ 107%	Nu s-a stabilit profilul de siguranță al administrării acestei asocieri; asocierile nu sunt recomandate
Nevirapină		Nu este necesară ajustarea dozei atunci când nevirapina este administrată cu nelfinavir.
<b><i>Medicamente antiinfecțioase</i></b>		
Rifabutină 300 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC rifabutină ↑ 207% ASC nelfinavir ↓ 32%	Atunci când se administrează în asociere nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi sau 1250 mg de două ori pe zi și rifabutină este necesară reducerea dozei de rifabutină la 150 mg o dată pe zi.
Rifabutină 150 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 750 mg de trei ori pe zi)	ASC rifabutină ↑ 83% ASC nelfinavir ↓ 23%	Atunci când se administrează în asociere nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi sau 1250 mg de două ori pe zi și rifabutină este necesară reducerea dozei de rifabutină la 150 mg o dată pe zi.
Rifampicină 600 mg de patru ori pe zi x 7 zile (Nelfinavir 750 mg q8h x 5-6 zile)	Concentrațiile de rifampicină nemăsurate ASC nelfinavir ↓ 82%	Administrarea concomitentă de rifampicină cu nelfinavir este contraindicată
Ketoconazol	Concentrațiile de ketoconazol nemăsurate ASC nelfinavir ↑ 35%	Administrarea concomitentă a nelfinavirului și a unui inhibitor puternic al CYP3A, ketoconazol, a determinat o creștere cu 35% a ASC plasmatică a nelfinavirului. Modificările în concentrațiile nelfinavir nu sunt considerate semnificative clinic și nu este necesară ajustarea dozelor atunci când ketoconazol și nelfinavir sunt administrate concomitent.
<b><i>Contraceptive orale</i></b>		
17 α-etinilestradiol 35 μg de patru ori pe zi x 15 zile (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 zile)	ASC etinilestradiol ↓ 47% Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Contraceptivele cu etinilestradiol nu trebuie administrate concomitent cu nelfinavir. Trebuie avută în vedere utilizarea unor metode contraceptive alternative.

<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
Noretindronă 0,4 mg de patru ori pe zi x 15 zile (Nelfinavir 750 mg q8h x 7 zile)	ASC noretindronă ↓ 18% Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Contraceptivele cu noretindronă nu trebuie administrate concomitent cu nelfinavir. Trebuie avută în vedere utilizarea unor metode contraceptive alternative.
<b><i>Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele)</i></b>		
		Deoarece concentrațiile crescute de inhibitori ai HMG-CoA reductazei pot determina miopatie, inclusiv rhabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu nelfinavir nu este recomandată.
Simvastatină sau lovastatină (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi)	ASC simvastatină ↑ 505 % ASC nelfinavir ↔ Concentrațiile de nelfinavir nemăsurate	Asocierea de simvastatină sau lovastatină și nelfinavir este contraindicată (vezi contraindicații).
Atorvastatină 10 mg de patru ori pe zi (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi)	ASC atorvastatină ↑ 74% Concentrațiile ASC de nelfinavir nemăsurate	Doza de atorvastatină trebuie titrată cu atenție și trebuie utilizată cea mai mică doză necesară; în timpul administrării concomitente cu Viracept, nu trebuie depășită o doză totală de atorvastatină de 40 mg/zi.
Pravastatină, fluvastatină, rosuvastatină		Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A4 și nu sunt de așteptat să apară interacțiuni cu nelfinavir. Dacă este indicat tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei în asociere cu nelfinavir, se recomandă utilizarea pravastatinei sau fluvastatinei. Rosuvastatina poate fi, de asemenea, asociată cu nelfinavir dar pacienții trebuie monitorizați.
<b><i>Anticonvulsivante</i></b>		
Fenitoină 300 mg de patru ori pe zi x 7 zile (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi x 14 zile)	ASC fenitoină ↓ 29% Fenitoină liberă ↓ 28%	Nu se recomandă ajustarea dozei de nelfinavir. Nelfinavir poate duce la scăderea ASC a fenitoinii; de aceea, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de fenitoină în timpul administrării concomitente de nelfinavir.
<b><i>Inhibitori ai pompei de protoni</i></b>		
Omeprazol 20 mg de două ori pe zi x 4 zile administrat cu 30 minute înainte de nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi x 4 zile)	Concentrațiile de omeprazol nemăsurate ASC nelfinavir ↓ 36% C <sub>max</sub> nelfinavir ↓ 37% C <sub>min</sub> nelfinavir ↓ 39% ASC metabolit M8 ↓ 92% C <sub>max</sub> metabolit M8 ↓ 89% C <sub>min</sub> metabolit M8 ↓ 75%	Omeprazolul nu trebuie administrat concomitent cu nelfinavirul. Absorbția nelfinavirului poate fi redusă în condițiile în care pH-ul gastric este crescut, indiferent de cauză. Administrarea concomitentă de nelfinavir cu omeprazol poate duce la neobținerea răspunsului virologic și, de aceea, utilizarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %	Recomandări privind administrarea în asociere
		Se recomandă precauție atunci când nelfinavirul este administrat concomitent cu alți inhibitori ai pompei de protoni.
<b><i>Sedative/Anxiolitice</i></b>		
Midazolam	Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă, privind administrarea concomitentă a nelfinavirului cu benzodiazepine.	Midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă de midazolam cu nelfinavir poate determina o creștere marcată în concentrația acestei benzodiazepine. Pe baza datelor pentru alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice de midazolam se așteaptă a fi semnificativ mai mari când midazolamul este administrat oral. De aceea, nelfinavirul nu trebuie administrat concomitent cu midazolam oral. Dacă nelfinavirul trebuie administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta trebuie să se facă într-o unitate de terapie intensivă (ATI) sau într-una cu dotări similare care să asigure o atentă monitorizare clinică și o abordare medicală corespunzătoare în cazul deprimării respiratorii și/sau sedării prelungite. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei pentru midazolam, în special dacă este administrată mai mult decât o singură doză de midazolam.
<b><i>Antagoniști ai receptorilor 1<math>\alpha</math>, antagoniști 5-HT</i></b>		
Terfenadină, astemizol, cisapridă	Nelfinavirul determină creșterea concentrațiilor plasmatice de terfenadină. Sunt posibile interacțiuni similare în cazul utilizării astemizolului și cisapridei	Nelfinavirul nu trebuie administrat concomitent cu terfenadină, astemizol sau cisapridă din cauza potențialului de apariție a aritmiilor cardiace grave și/sau care pun în pericol viața.
<b><i>Antagoniști ai receptorilor endotelinici</i></b>		
Bosentan	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de bosentan cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de bosentan.	Atunci când se administrează concomitent cu nelfinavir, trebuie monitorizată tolerabilitatea pacientului la bosentan.

Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %	Recomandări privind administrarea în asociere
<b>Analgezice</b>		
Metadonă 80 mg ± 21 mg de patru ori pe zi > 1 lună (Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi x 8 zile)	ASC metadonă ↓47%	Niciunul dintre subiecți nu a prezentat simptome ale sindromului de întrerupere; cu toate acestea, din cauza modificărilor parametrilor farmacocinetici, este de așteptat ca unii pacienți cărora li s-a administrat această asociere medicamentoasă să poată prezenta simptome ale sindromului de întrerupere și să poată necesita o creștere a dozei de metadonă. ASC a metadonei poate fi scăzută în cazul administrației concomitente cu nelfinavir; de aceea, poate fi necesară creșterea dozei de metadonă în timpul administrației concomitente cu nelfinavir.
<b>Corticosteroizi administrați inhalator/pe cale nazală</b>		
Fluticazonă	Fluticazonă ↑	Utilizarea concomitentă de propionat de fluticazonă și VIRACEPT poate crește concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă. Utilizați cu precauție. Luați în considerare alternative pentru propionatul de fluticazonă, care nu sunt metabolizate de CYP3A4, cum ar fi beclometazona, în special pentru utilizarea pe termen lung.
<b>Antidepresive</b>		
Trazodonă	Trazodonă ↑	Utilizarea concomitentă de trazodonă și VIRACEPT poate crește concentrațiile plasmatice de trazodonă. Asocierea trebuie utilizată cu precauție și trebuie luată în considerare o doză mai mică de trazodonă.
<b>Inhibitori ai PDE-5 pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP)</b>		
Tadalafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de tadalafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de tadalafil.	Nu este recomandată administrarea concomitentă de tadalafil, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, cu VIRACEPT.
Sildenafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de sildenafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatice de sildenafil.	Este contraindicată administrarea sildenafil în asociere cu VIRACEPT (vezi contraindicații).



<b>Medicament în funcție de aria terapeutică (doza de nelfinavir utilizată în studiu)</b>	<b>Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificare %</b>	<b>Recomandări privind administrarea în asociere</b>
<b><i>Inhibitori ai PDE-5 pentru tratamentul disfuncției erectile (DE)</i></b>		
Tadalafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de tadalafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatiche de tadalafil.	A se utiliza cu monitorizarea sporită a reacțiilor adverse asociate expunerii crescute la tadalafil.
Sildenafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de sildenafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatiche de sildenafil.	Sildenafil în doză inițială ce nu depășește 25 mg în 48 ore. A se utiliza cu monitorizarea sporită a reacțiilor adverse asociate expunerii crescute la sildenafil.
Vardenafil	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de vardenafil cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatiche de vardenafil.	A se utiliza cu monitorizarea sporită a reacțiilor adverse asociate expunerii crescute la vardenafil.
<b><i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei</i></b>		
Colchicină	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă de colchicină cu nelfinavir poate crește concentrațiile plasmatiche de colchicină.	Dacă este necesar tratamentul cu nelfinavir, la pacienții cu funcție renală sau hepatică normală este recomandată fie reducerea dozei de colchicină, fie întreruperea tratamentului cu colchicină. Pacienților cu insuficiență renală sau hepatică nu trebuie să li se administreze colchicină în asociere cu nelfinavir (vezi pct. 4.4).
<b><i>Medicamente pe bază de plante medicinale</i></b>		
<i>Sunătoare</i>	Concentrațiile plasmatiche de nelfinavir pot fi scăzute în cazul utilizării concomitente a preparatelor din plante care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Aceasta se datorează inducției de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau proteinelor transportoare.	Preparatele din plante care conțin sunătoare nu trebuie utilizate concomitent cu nelfinavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, utilizarea acestora trebuie întreruptă, trebuie verificată viremia și, dacă este posibil, concentrațiile plasmatiche de nelfinavir. Concentrațiile plasmatiche de nelfinavir pot crește după întreruperea utilizării preparatelor din plante care conțin sunătoare și poate fi necesară ajustarea dozei de nelfinavir. Efectul inductor al sunătorii poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

↑ indică creștere, ↓ indică scădere, ↔ indică modificări minime (< 10%)

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale nu s-au observat reacții adverse la șobolan legate de tratament în cazul administrării dozelor care determină o expunere sistemică comparabilă cu cea observată în cazul administrării dozelor clinice. Experiența clinică referitoare la administrarea la gravide este limitată. VIRACEPT trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul așteptat justifică riscul probabil asupra fătului.

Se recomandă ca în niciun caz femeile infectate cu HIV să nu alăpteze sugarii pentru a se evita transmiterea HIV. Studiile efectuate la șobolanii care alăptează au arătat că nelfinavirul se excretează în laptele matern. La om, nu sunt disponibile date referitoare la excreția nelfinavirului în lapte. Femeile care alăptează trebuie instruite să întrerupă alăptarea dacă efectuează tratament cu VIRACEPT.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

VIRACEPT nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al VIRACEPT 250 mg comprimate a fost investigat în studii clinice controlate, efectuate la peste 1300 pacienți. La majoritatea pacienților din aceste studii s-au administrat fie doze de 750 mg de trei ori pe zi în monoterapie sau în asociere cu analogi nucleozidici, fie doze de 1250 mg de două ori pe zi în asociere cu analogi nucleozidici. Cel mai frecvent au fost raportate următoarele evenimente adverse cu cel puțin o relație posibilă de cauzalitate cu nelfinavir (adică reacții adverse): diaree, greață și erupție cutanată tranzitorie. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse din studiile clinice cu nelfinavir

Reacțiile adverse din studiile clinice sunt enumerate în Tabelul 2. De asemenea, lista include modificări marcate ale rezultatelor testelor de laborator care au fost observate la nelfinavir (la 48 săptămâni).

**Tabel 2: Incidența reacțiilor adverse și modificărilor marcate ale rezultatelor testelor de laborator din studiile clinice de fază I și fază III. (Foarte frecvente ( $\geq 10\%$ ); frecvente ( $\geq 1\%$  și  $< 10\%$ ))**

<i>Aparate, sisteme și organe</i> Frecvența Reacțiilor	Reacții adverse
Grăd 3 și 4	Toate gradele
<i>Tulburări gastrointestinale</i> Foarte frecvente Frecvente	Diaree Greață, meteorism abdominal
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
<i>Investigații de laborator</i> Frecvente	Creșterea concentrației plasmatice a ALT, creșterea concentrației plasmatice a AST, neutropenie, creșterea concentrației plasmatice a creatinin fosfokinazei, scăderea numărului neutrofilelor

#### Copii și nou-născuți:

Un număr total de aproximativ 400 pacienți au fost tratați cu nelfinavir în studiile clinice privind tratamentul în pediatrie (Studiile clinice 524, 556, PACTG 377/725 și PENTA-7), pentru o perioadă de până la 96 săptămâni. Profilul reacțiilor adverse observat în timpul studiilor clinice pediatrie a fost similar celui din studiile clinice pentru adulți. Diareea a fost cel mai frecvent eveniment advers raportat la copii. Neutropenia/leucopenia a fost cea mai frecventă modificare anormală a parametrilor de laborator observată. În timpul acestor studii clinice mai puțin de 13% din numărul total de pacienți au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

### Experiența dobândită după punerea pe piață a nelfinavir

Reacțiile adverse grave și non-grave din rapoartele spontane din perioada de după obținerea autorizației de punere pe piață (unde nelfinavir a fost administrat ca singurul inhibitor de protează sau în asociere cu altă terapie antiretrovirală), care nu au fost menționate anterior la pct. 4.8, pentru care nu se poate exclude o relație de cauzalitate cu nelfinavir, sunt prezentate mai jos. Deoarece aceste date provin din sistemul de raportare spontană, frecvența reacțiilor adverse este neconfirmată.

#### Tulburări ale sistemului imunitar:

*Mai puțin frecvente ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* reacții de hipersensibilitate, incluzând bronhospasm, febră, prurit, edem facial și erupție maculopapulară sau dermatită buloasă.

#### Tulburări metabolice și de nutriție:

*Mai puțin frecvente - rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ):* tratamentul antiretroviral combinat a fost însoțit de redistribuirea țesutului adipos (lipodistrofie dobândită) la pacienții cu HIV, inclusiv de pierderea țesutului adipos subcutanat periferic și facial, creșterea țesutului adipos intraabdominal și visceral, de hipertrofia mamară și de acumularea dorso-cervicală de țesut adipos (lipohipertrofie cervicală de bizon).  
*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* debut *de novo* al diabetului zaharat sau agravarea diabetului zaharat existent.

#### Tulburări gastrointestinale:

*Mai puțin frecvente ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* vărsături, pancreatită/creșterea amilazei.  
*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* meteorism abdominal.

#### Tulburări hepatobiliare:

*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* hepatită, creșterea enzimelor hepatice și icter, atunci când nelfinavirul este utilizat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* s-au raportat creșteri ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei, mialgie, miozită și rabdomioliză, în cazul administrării IP, mai ales în asociere cu analogi nucleozidici.

#### Tulburări vasculare:

*Rare ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* incidență crescută a sângerărilor spontane la pacienții cu hemofilie.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

*Foarte rare ( $\leq 0,01\%$ ), incluzând raportări izolate:* Eritem polimorf.

#### Copii și adolescenți

În cadrul experienței dobândite după punerea pe piață, au fost raportate reacții adverse suplimentare, acestea fiind enumerate mai jos. Deoarece aceste date provin din sistemul de raportări spontane, frecvența reacțiilor adverse este necunoscută: hipertrigliceridemie, anemie, creșterea acidului lactic sanguin și pneumonie.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Administrarea tratamentului antiretroviral combinat a fost însoțită de anomalii metabolice, cum ar fi creșterea trigliceridelor sanguine, creșterea colesterolului sanguin, rezistența la insulină, hiperglicemia și hiperlactacidemia. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă în momentul începerii administrării tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

## 4.9 Supradozaj

La om, experiența referitoare la supradozajul acut cu VIRACEPT este limitată. Nu există antidot specific pentru supradozajul cu nelfinavir. Dacă este indicat, eliminarea nelfinavirului neabsorbit trebuie realizată prin provocarea vărsăturilor sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru a facilita îndepărtarea nelfinavirului neabsorbit se poate utiliza și administrarea de cărbune activat. Deoarece nelfinavirul se leagă într-o proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil să fie îndepărtat în mod semnificativ din sânge prin dializă.

Teoretic, supradozajul cu nelfinavir se poate asocia cu prelungirea intervalului QT pe ECG (vezi, de asemenea, pct. 5.3). Este justificată monitorizarea pacienților cu supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AE04.

**Mecanism de acțiune:** proteaza HIV este o enzimă necesară clivajului proteolitic al precursorilor poliproteinei virale în proteine individuale decelate în cazul infecției cu HIV. Clivajul acestor poliproteine virale este esențial pentru maturarea formei infecțioase a virusului. Nelfinavirul se leagă reversibil de situsul activ al proteazei HIV și previne clivajul poliproteinelor rezultând formarea de particule virale imature neinfecțioase.

**Activitate antivirală in vitro:** activitatea antivirală *in vitro* a nelfinavirului a fost demonstrată atât în cazul infecțiilor cu HIV acute cât și în cele cronice, pe linii de celule limfoblastoide, limfocite din sângele periferic și monocite/macrofage. S-a dovedit că nelfinavirul este activ împotriva unui spectru larg de tulpini de laborator și izolate clinice ale tulpinilor ROD ale HIV - 1 și HIV - 2.  $CE_{95}$  (concentrația eficientă 95%) a nelfinavirului este cuprinsă între 7 și 111 nM (cu valoarea medie de 58 nM). S-a demonstrat efectul aditiv până la sinergic al nelfinavirului împotriva HIV în asociere cu inhibitori de reverstranscriptază, zidovudină (ZDV), lamivudină (3TC), didanozină (ddI), zalcitabină (ddC) și stavudină (d4T), fără citotoxicitate crescută.

**Rezistență:** rezistența virală la nelfinavir poate apărea pe calea mutațiilor proteazei virale la nivelul aminoacizilor din pozițiile 30, 88 și 90.

**In vitro:** s-au selectat izolate ale HIV cu susceptibilitate redusă la nelfinavir *in vitro*. Izolatele HIV obținute de la pacienții selectați tratați cu nelfinavir în monoterapie sau în asociere cu inhibitori ai reverstranscriptazei au fost monitorizate pentru observarea modificărilor fenotipice (n = 19) și genotipice (n = 19, dintre care 157 au putut fi evaluate) în cadrul studiilor clinice efectuate timp de 2 până la 82 săptămâni. S-au detectat una sau mai multe mutații ale proteazei HIV la aminoacizii din pozițiile 30, 35, 36, 46, 71, 77 și 88, la > 10% dintre pacienții ale căror izolate au putut fi evaluate. Din cei 19 pacienți pentru care s-au efectuat atât analizele fenotipice cât și genotipice pe izolatele clinice, 9 pacienți au prezentat izolate cu o susceptibilitate *in vitro* redusă (de 5 până la 93 ori) la nelfinavir. Izolatele obținute de la toți cei 9 pacienți au prezentat una sau mai multe mutații ale genei proteazei virale. Locul cel mai frecvent al mutației a părut să fie aminoacidul din poziția 30.

**Rezistență încrucișată in vitro:** Izolatele HIV obținute de la 5 pacienți tratați cu nelfinavir au prezentat o scădere a sensibilității *in vitro* la nelfinavir de 5 până la 93 ori, comparativ cu izolatele inițiale echivalente, dar nu au prezentat o scădere concordantă a sensibilității *in vitro* la indinavir, ritonavir, saquinavir sau amprenavir. Dimpotrivă, după tratamentul cu ritonavir, 6 din 7 izolate clinice cu sensibilitate *in vitro* scăzută la ritonavir (de 8 până la 113 ori), comparativ cu valorile inițiale, au prezentat, de asemenea, o susceptibilitate *in vitro* redusă la nelfinavir (de 5 până la 40 ori). O izolată HIV obținută de la un pacient care a efectuat tratament cu saquinavir a prezentat o sensibilitate scăzută la saquinavir (de 7 ori), dar nu a prezentat o scădere concordantă a sensibilității la nelfinavir. Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate la nelfinavir și inhibitorii de reverstranscriptază,

deoarece sunt implicate enzime țintă diferite. Izolatele clinice (n = 5) cu sensibilitate scăzută la zidovudină, lamivudină sau nevirapină rămân total sensibile *in vitro* la nelfinavir.

**In vivo:** Incidența totală a mutației D30N la nivelul proteazei virale a izolatelor care au putut fi evaluate (n = 157) obținute de la pacienții care utilizează nelfinavir în monoterapie sau nelfinavir în asociere cu zidovudină și lamivudină sau stavudină a fost 54,8%. Incidența totală a altor mutații asociate cu rezistența primară la IP a fost 9,6% în cazul substituției L90M, în timp ce nu s-au observat substituții ale aminoacizilor din pozițiile 48, 82 și 84.

**Date de farmacodinamie clinică:** s-a dovedit că tratamentul cu nelfinavir în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale determină reducerea încărcăturii virale și creșterea numărului de celule CD4 la pacienții HIV - 1 seropozitivi. Scăderea ARN HIV observată în cazul tratamentului cu nelfinavir în monoterapie a fost mai puțin pronunțată și de durată mai scurtă. Efectele nelfinavirului (în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) asupra markerilor biologici de activitate a bolii, numărul de celule CD4 și ARN-ul viral, au fost evaluate în câteva studii în care au fost incluși pacienți infectați cu HIV - 1.

S-a evaluat comparativ eficacitatea regimului de administrare de două ori pe zi față de cel de administrare de trei ori pe zi a VIRACEPT 250 mg comprimate, mai ales la pacienții netratați anterior cu IP. Într-un studiu clinic randomizat, deschis, s-a comparat supresia ARN HIV determinată de tratamentul cu nelfinavir în doză de 1250 mg de două ori pe zi comparativ cu cea determinată de tratamentul cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi, la pacienții netratați anterior cu IP, care au fost tratați de asemenea cu stavudină (30 - 40 mg de două ori pe zi) și lamivudină (150 mg de două ori pe zi).

<b>Proporția pacienților cu valori ale ARN HIV sub limita inferioară de cuantificare (LOQ) (teste sensibile și foarte sensibile) în săptămâna 48</b>				
Test	Analiză	Viracept de două ori pe zi (%)	Viracept de trei ori pe zi (%)	ÎI 95%
Sensibil	Date observate	135/164 (82%)	146/169 (86%)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73%)	161/206 (78%)	(-14, +3)
	ITT (NC=F)	125/200 (68%)	146/206 (71%)	(-12, +6)
Foarte sensibile	Date observate	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 (Ultima observație efectuată înainte de următoarea doză)

ITT= Intention to treat (Intenție de tratament)

NC=F : non-completers = falșuri (retrageri din cadrul studiului=eșec terapeutic)

Regimul de administrare de două ori pe zi a determinat, semnificativ statistic, concentrații plasmatice maxime de nelfinavir mai mari decât regimul de administrare de trei ori pe zi. S-au observat diferențe mici, nesemnificative statistic, ale altor parametri farmacocinetici însă fără să tindă a favoriza un regim de administrare sau altul. Deși studiul 542 nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două regimuri de administrare, în ceea ce privește eficacitatea la un grup de pacienți dintre care cei mai mulți nu au fost tratați anterior cu antiretrovirale, nu se cunoaște semnificația acestor rezultate în cazul pacienților care au fost tratați anterior cu antiretrovirale.

Într-un studiu în care au fost incluși 297 pacienți HIV - 1 seropozitivi tratați cu zidovudină și lamivudină în asociere cu nelfinavir (2 doze diferite) sau doar cu zidovudină și lamivudină, valoarea medie inițială a numărului celulelor CD4 a fost de 288 celule/mm<sup>3</sup> iar valoarea medie inițială a ARN HIV a fost de 5,21 log<sup>10</sup> copii/ml (160394 copii/ml). În săptămâna 24, scăderea medie a valorilor ARN HIV, determinată utilizând testul PCR (< 400 copii/ml), a fost de 2,33 log<sup>10</sup> la pacienții cărora li se administrează tratament asociat cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi, comparativ cu 1,34 log<sup>10</sup> la pacienții cărora li se administrează doar zidovudină și lamivudină. La 24 săptămâni, procentul pacienților la care valorile ARN HIV au scăzut sub limita de detecție a testului (< 400 copii/ml) a fost de 81% și de 8% pentru grupul tratat cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină, respectiv cel tratat doar cu zidovudină și lamivudină. În săptămâna 24, numărul mediu al celulelor CD4 a crescut cu 150 celule/mm<sup>3</sup> și cu

95 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul tratat cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină, respectiv cel tratat doar cu zidovudină și lamivudină. La 48 săptămâni, rezultatele obținute la aproximativ 75% dintre pacienții tratați cu nelfinavir în doză de 750 mg de trei ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină au rămas sub limita de detecție a testului (< 400 copii/ml); în cadrul acestui grup, creșterea medie a numărului de celule CD4 pentru acest grup a fost de 198 celule/mm<sup>3</sup> la 48 săptămâni.

Nu s-au remarcat diferențe importante referitoare la siguranța și tolerabilitatea administrării medicamentului între grupurile cu regimuri de administrare de două ori pe zi și de trei ori pe zi, aceeași proporție de pacienți din cadrul ambelor brațe ale studiului prezentând evenimente adverse de diferite intensități, indiferent de tipul relației cu medicamentele utilizate în studiu.

Concentrațiile plasmatice ale anumitor inhibitori ai proteazei HIV - 1, metabolizați în principal de CYP3A4, pot fi crescute prin administrarea în asociere de doze mici de ritonavir, care este un inhibitor al acestei căi de metabolizare. Schemele de tratament cu anumiți inhibitori ai proteazei, care fac obiectul acestei interacțiuni, necesită administrarea în asociere de doze mici de ritonavir („doze de potențare”), cu scopul de a crește concentrațiile plasmatice și de a optimiza eficacitatea antivirală. Concentrațiile plasmatice de nelfinavir, care este metabolizat predominant de CYP2C9 și doar parțial de CYP3A4, nu sunt crescute în mare măsură în urma administrării în asociere a ritonavirului și, prin urmare, nelfinavir nu necesită administrarea concomitentă cu doze mici de ritonavir. În două studii s-au comparat siguranța și eficacitatea administrării nelfinavirului (efect nepotențat) cu cele ale administrării inhibitorilor de proteaze potențați cu ritonavir, asociați fiecare cu alte medicamente antiretrovirale.

Studiul M98 - 863 este un studiu randomizat, dublu-orb, în care au fost incluși 653 pacienți care nu au fost tratați anterior cu antiretrovirale, în care se compară administrarea de lopinavir/ritonavir (400/100 mg de două ori pe zi n = 326) cu cea de nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi n = 327), fiecare în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) și stavudină (40 mg de două ori pe zi). Mediana valorii inițiale a ARN HIV - 1 a fost de 4,98 log<sup>10</sup> copii/ml pentru grupul căruia i s-a administrat nelfinavir și, respectiv, de 5,01 log<sup>10</sup> copii/ml pentru grupul căruia i s-a administrat lopinavir/ritonavir. Mediana numărului inițial de celule CD4+ a fost de 232 celule/mm<sup>3</sup> pentru ambele grupuri. În săptămâna 48, 63% dintre pacienții tratați cu nelfinavir și 75% dintre pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 400 copii/ml, în timp ce 52% dintre pacienții tratați cu nelfinavir și 67% dintre pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 50 copii/ml (intenție de tratament, retrageri = eșec terapeutic). În săptămâna 48, creșterea medie a numărului de celule CD4+ față de valoarea inițială, a fost de 195 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul căruia i s-a administrat nelfinavir și de, respectiv, 207 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul căruia i s-a administrat lopinavir/ritonavir. Pe parcursul celor 48 săptămâni de tratament, o proporție semnificativ statistic mai mare de pacienți din cadrul brațului de tratament cu lopinavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 50 copii/ml comparativ cu cele observate în cadrul brațului de tratament cu nelfinavir.

Studiul APV30002 este un studiu randomizat, deschis, în care au fost incluși 649 pacienți care nu au fost tratați anterior cu antiretrovirale, cu boală HIV avansată, în care se compară administrarea de fosamprenavir/ritonavir (1400/200 mg de patru ori pe zi n = 322) cu cea de nelfinavir (1250 mg de două ori pe zi n = 327), fiecare în asociere cu lamivudină (150 mg de două ori pe zi) și abacavir (600 mg de două ori pe zi). Mediana valorii inițiale a ARN HIV - 1 a fost de 4,8 log<sup>10</sup> copii/ml pentru ambele grupuri de tratament. Medianele numărului inițial de celule CD4+ au fost de 177 și 166 x 10<sup>6</sup> celule/l pentru grupul căruia i s-a administrat nelfinavir și, respectiv, pentru cel căruia i s-a administrat fosamprenavir/ritonavir. În săptămâna 48, s-a fost demonstrat o non-inferioritate, 68% dintre pacienții din cadrul grupului tratat cu nelfinavir și 69 % dintre pacienții din cadrul grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir având valori ale ARN HIV - 1 < 400 copii/ml, în timp ce 53% dintre pacienții din cadrul grupului tratat cu nelfinavir și 55% dintre pacienții grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir au prezentat valori ale ARN HIV - 1 < 50 copii/ml (intenție de tratament, reacutizarea bolii/întreruperea tratamentului = eșec terapeutic). Creșterea medie a numărului de celule CD4+ față de valoarea inițială, pe parcursul a 48 săptămâni, a fost de 207 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul căruia i s-a administrat nelfinavir și, respectiv, de 203 celule/mm<sup>3</sup> pentru grupul căruia i s-a

administrat fosamprenavir/ritonavir. Incidența eșecului terapeutic virologic a fost mai mare în cadrul grupului tratat cu nelfinavir (17%) decât în cadrul grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir (7%). Apariția rezistenței la NRTI în urma efectuării tratamentului a fost semnificativ mai puțin frecventă în cadrul grupului tratat cu fosamprenavir/ritonavir decât în cadrul celui tratat cu nelfinavir (13% față de 57%;  $p < 0,001$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au evaluat proprietățile farmacocinetice ale nelfinavirului la voluntari sănătoși și la pacienți infectați cu HIV. Nu s-au observat diferențe substanțiale între rezultatele obținute la voluntarii sănătoși și cele obținute la pacienții infectați cu HIV.

Absorbție: după administrarea orală a dozei unice sau de doze repetate de 500 până la 750 mg (două până la trei comprimate de 250 mg) cu alimente, concentrațiile plasmatiche maxime de nelfinavir au fost obținute, de regulă, după 2 până la 4 ore.

După administrarea dozelor repetate de 750 mg la intervale de 8 ore timp de 28 zile (starea de echilibru), concentrațiile plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) au prezentat valori medii de  $3,4 \mu\text{g/ml}$  iar concentrațiile plasmatiche înaintea administrării următoarei doze (concentrațiile minime -  $C_{min}$ ) au fost de  $1-3 \mu\text{g/ml}$ . După administrarea dozei unice de nelfinavir s-a observat o creștere a concentrației plasmatiche mai mare decât cea proporțională cu doza; cu toate acestea, fenomenul nu a fost observat după administrarea dozelor repetate.

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la pacienți HIV - pozitivi s-a comparat administrarea dozelor repetate de 1250 mg de două ori pe zi (de două ori pe zi) cu cea a dozelor repetate de 750 mg de trei ori pe zi (de trei ori pe zi) timp de 28 zile. La pacienții tratați cu VIRACEPT de două ori pe zi ( $n = 10$ ) s-a obținut o valoare a  $C_{max}$  a nelfinavirului de  $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$  iar cea a concentrațiilor minime obținute dimineața și seara de  $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$  și, respectiv, de  $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ . La pacienții tratați cu VIRACEPT de trei ori pe zi ( $n = 11$ ) s-a obținut o valoare a  $C_{max}$  a nelfinavirului de  $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$  iar cea a concentrațiilor minime obținute dimineața și seara de  $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$  și, respectiv, de  $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ . Diferențele dintre concentrațiile minime obținute dimineața și după-amiaza sau seara în cazul utilizării regimurilor de administrare de trei ori pe zi și de două ori pe zi au fost, de asemenea, observate la voluntarii sănătoși cărora li s-au administrat doze la intervale exacte de 8 sau 12 ore.

Profilul farmacocinetic al nelfinavirului a fost similar în timpul administrării de două ori pe zi și de trei ori pe zi. La pacienți,  $AS_{0-24}$  în cazul administrării dozei de 1250 mg de două ori pe zi a fost  $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$  ( $n = 10$ ) iar în cazul administrării dozei de 750 mg de trei ori pe zi a fost  $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$  ( $n = 11$ ). Expunerile la medicament înainte de următoarea doză rămân cel puțin de douăzeci de ori mai mari decât valoarea medie din  $I\dot{I}_{95}$  pe parcursul intervalului dintre administrări, pentru ambele regimuri de administrare utilizate. Nu s-a stabilit relevanța clinică a stabilirii unei relații între măsurătorile *in vitro*, potența medicamentului și evoluția clinică. S-a observat o creștere mai mare decât cea proporțională cu doza a concentrațiilor plasmatiche de nelfinavir după administrarea dozei unice cu toate acestea, fenomenul nu a fost observat după administrarea de doze repetate.

Nu s-a determinat biodisponibilitatea absolută a VIRACEPT.

### Efectul alimentelor asupra absorbției gastrointestinale

Alimentele cresc expunerea la nelfinavir și scad variabilitatea farmacocineticii nelfinavir comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Într-un studiu clinic, voluntarii sănătoși au primit o singură doză de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg), în condiții de repaus alimentar sau cu alimente (trei mese cu conținuturi diferite de calorii și lipide). În al doilea studiu clinic, voluntarii sănătoși au primit o singură doză de 1250 mg de VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg), în condiții de repaus alimentar sau cu alimente (două mese cu conținut diferit de lipide). Rezultatele de la cele două studii sunt rezumate mai jos.

**Creșterea ASC, C<sub>max</sub> și T<sub>max</sub> pentru nelfinavir după ingestia de alimente, comparativ cu condiții de repaus alimentar după 1250 mg VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg)**

Număr de kcal	% Lipide	Număr de pacienți	Creșterea ASC	Creșterea C <sub>max</sub>	Creștere în T <sub>max</sub> (ore)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

**Creșterea ASC, C<sub>max</sub> și T<sub>max</sub> în condiții de ingestie de alimente cu conținut scăzut de lipide (20%) versus conținut crescut de lipide (50%) comparativ cu condiții de repaus alimentar după 1250 mg VIRACEPT (5 comprimate x 250 mg)**

Număr de kcal	% Lipide	Număr de pacienți	Creșterea ASC	Creșterea C <sub>max</sub>	Creștere în T <sub>max</sub> (ore)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Expunerea la nelfinavir crește la ingestia meselor cu conținut caloric sau lipidic ridicat, oate cu VIRACEPT.

**Distribuția:** în plasmă, nelfinavirul este legat în proporție foarte mare de proteine ( $\geq 98\%$ ). Atât la animale cât și la om, volumele de distribuție estimate sunt 2 – 7 l/kg, aceasta depășind cantitatea totală de apă din organism, ceea ce sugerează o distribuție tisulară largă a nelfinavirului.

**Metabolizare:** Studiile *in vitro* au demonstrat că mai multe izoenzime ale citocromului P450, inclusiv CYP3A, CYP2C19/C9 și CYP2D6 sunt responsabile de metabolizarea nelfinavirului. În plasmă au fost decelați un metabolit oxidativ major și mai mulți metaboliti oxidativi minori. Metabolitul oxidativ major, M8 (*terț-butil* hidroxi nelfinavir) are activitate antivirală *in vitro* egală cu cea a medicamentului nemodificat iar formarea sa este catalizată de citocromul polimorf CYP2C19. Degradarea ulterioară a M8 pare a fi catalizată de CYP3A4. La subiecții cu activitate normală a CYP2C19, concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 25% din concentrația totală plasmatică a substanțelor derivate din nelfinavir. Este de așteptat ca la metabolizatorii lenți ai CYP2C19 sau la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (vezi pct. 4.5), concentrațiile plasmatice de nelfinavir să fie crescute, în timp ce concentrațiile de *terț-butil* hidroxi nelfinavir să fie negliabile sau nemăsurabile.

**Eliminarea:** clearance-ul oral estimat după administrarea dozelor unice (24 – 33 l/oră) și a dozelor repetate (26 – 61 l/oră) indică faptul că nelfinavir prezintă biodisponibilitate hepatică medie până la mare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a fost, tipic, de 3,5 până la 5 ore. Cea mai mare parte (87%) dintr-o doză orală de 750 mg conținând <sup>14</sup>C - nelfinavir a fost regăsită în materiile fecale; radioactivitatea totală a materiilor fecale a fost alcătuită din nelfinavir (22%) și numeroși metaboliti oxidativi (78%). Doar 1-2% din doză a fost regăsită în urină, din care nelfinavirul nemodificat a fost componentul major.

**Profilul farmacocinetic la grupe speciale de pacienți:**

**Copii și adolescenți:**

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 2 și 13 ani, clearance-ul nelfinavirului administrat oral este de aproximativ 2 până la de 3 ori mai mare decât la adulți, cu o mare variabilitate interindividuală. Administrarea de VIRACEPT pulbere orală sau comprimate, în doză de aproximativ 25 - 30 mg/kg de trei ori pe zi cu alimente determină obținerea unor concentrații plasmatice la starea de echilibru care sunt similare cu cele obținute la adulții cărora li se administrează 750 mg de trei ori pe zi.

Farmacocinetica nelfinavir a fost investigată în 5 studii clinice la pacienți copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de 13 ani. Pacienții au primit VIRACEPT fie de trei ori pe zi sau de două ori pe zi cu alimente sau la masă. Schemele de dozare și valorile ASC<sub>24</sub> asociate sunt rezumate mai jos.



## Rezumatul valorilor ASC<sub>24</sub> la starea de echilibru a nelfinavir în studiile la copii și adolescenți

Nr. protocol	Schemă de dozare <sup>1</sup>	N <sup>2</sup>	Vârsta	Alimente luate cu Viracept	ASC <sub>24</sub> (mg•ora/l) Medie aritmetică ± DS
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg de trei ori pe zi	14	2-13 ani	Pulbere cu lapte, lapte praf, budinci sau apă ca parte a unei mese ușoare sau comprimate luate cu o masă ușoară	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg de două ori pe zi	6	3-11 ani	Cu alimente	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg de trei ori pe zi	4	2-9 luni	Cu lapte	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg de două ori pe zi	12	2-9 luni	Cu lapte	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg de două ori pe zi	10	6 săptămâni	Pulbere cu apă, lapte, lapte praf, lapte praf cu soia, lapte de soia sau suplimente nutritive	44,1 ± 27,4
			1 săptămână		45,8 ± 32,1

<sup>1</sup> Doza specificată de protocol (media dozei actuale)

<sup>2</sup> N: numărul pacienților cu rezultate farmacocinetice evaluabile

Valorile C<sub>min</sub> nu sunt prezentate în tabel, deoarece nu sunt disponibile din toate studiile clinice

Date farmacocinetice sunt, de asemenea, disponibile de la 86 pacienți (cu vârsta între 2 și 12 ani) care au primit 25-35 mg/kg de trei ori pe zi VIRACEPT în studiul AG1343-556. Datele farmacocinetice din studiul AG1343-556 au fost mai variabile decât datele din alte studii clinice desfășurate la copii și adolescenți; intervalul de încredere 95% pentru ASC<sub>24</sub> a fost între 9 până la 121 mg•ora/l.

Per total, utilizarea de VIRACEPT la copii și adolescenți se asociază cu o expunere cu o variabilitate mare la medicament. Nu se cunoaște motivul acestei variabilități mari, dar acesta poate fi un aport alimentar neadecvat la pacienții copii și adolescenți.

### Vârșnici:

Nu există date disponibile referitoare la administrarea medicamentului la vârstnici.

### Insuficiență hepatică:

Farmacocinetica dozelor repetate de nelfinavir nu a fost studiată la pacienți HIV-pozitivi cu insuficiență hepatică.

La pacienții cu insuficiență hepatică și la voluntarii sănătoși s-a studiat profilul farmacocinetic al nelfinavirului după administrarea dozei unice de 750 mg. S-a observat o creștere cu 49%-69% a ASC a nelfinavirului în cadrul grupurilor de pacienți cu insuficiență hepatică decompensată (clasele A - C Child-Turcotte) comparativ cu grupul voluntarilor sănătoși. Pe baza rezultatelor acestui studiu nu pot fi făcute recomandări specifice de administrare pentru nelfinavir.

Un al doilea studiu a evaluat farmacocinetica nelfinavir la starea de echilibru (1250 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni) la pacienți adulți HIV-seronegativi cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A; n=6) sau moderată (Child-Pugh B; n=6). Comparativ cu pacienții din grupul de control cu funcție hepatică normală, ASC și C<sub>max</sub> ale nelfinavir nu au fost semnificativ diferite la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar au fost cu 62%, respectiv 22% mai crescute la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În timpul studiilor *in vitro*, canalele cardiace de potasiu umane clonate (hERG) au fost inhibitate de nelfinavir în concentrații crescute și de metabolitul său activ M8. Canalele de potasiu hERG au fost inhibitate în proporție de 20 % în cazul unor concentrații de nelfinavir și M8 care sunt de aproximativ patru până la cinci ori și, respectiv, șaptezeci ori, peste media concentrațiilor plasmatice ale formelor libere ale substanțelor la om. Prin contrast, nu s-au observat efecte care să sugereze prelungirea intervalului QT pe ECG în cazul administrării dozelor similare la câine sau pe țesut cardiac izolat. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor date obținute *in vitro*. Cu toate acestea, pe baza datelor despre medicamentele cunoscute că determină prelungirea intervalului QT, blocarea a peste 20 % din canalele de potasiu hERG poate fi relevantă clinic. De aceea trebuie avut în vedere potențialul de prelungire a intervalului QT în cazurile de supradozaj.

Toxicitate acută și cronică: s-au efectuat studii de toxicitate acută și cronică în cazul administrării orale la șoareci (500 mg/kg și zi), șobolani (până la 1000 mg/kg și zi) și la maimuțe (până la 800 mg/kg și zi). La șobolani s-au constatat creșterea în greutate a ficatului și hipertrofia celulelor foliculare tiroidiene proporționale cu doza administrată. La maimuțe s-au constatat scăderea în greutate și declinul stării fizice generale, împreună cu date generale de toxicitate gastrointestinală.

Mutagenitate: studiile *in vitro* și *in vivo* cu sau fără activare metabolică au evidențiat că nelfinavirul nu are activitate mutagenică sau genotoxică.

Carcinogenitate: S-au efectuat la șoareci și șobolani studii de carcinogenitate în cazul administrării orale timp de doi ani. La șoareci, administrarea a până la 1000 mg/kg și zi nu a determinat apariția vreunui semn de efect oncogen. La șobolani, administrarea orală a 1000 mg/kg și zi a determinat creșterea incidenței adenoamelor și carcinoamelor cu celule foliculare tiroidiene, față de loturile de control. Expunerile sistemice au fost de 3 - 4 ori mai mari decât cele determinate de dozele terapeutice administrate la om. Administrarea a 300 mg/kg și zi a determinat o creștere a incidenței adenoamelor cu celule foliculare tiroidiene. S-a demonstrat că administrarea cronică de nelfinavir la șobolani determină efecte în concordanță cu inducția enzimatică, care predispune șobolanii, dar nu omul, la apariția neoplasmelor tiroidiene. Greutatea acestei dovezi evidențiază faptul că este puțin probabil ca nelfinavirul să fie carcinogen la om.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Fiecare comprimat conține următorii excipienți:

*Nucleul comprimatului:*

Silicat de calciu,  
Crospovidonă,  
Stearat de magneziu,  
Carmin indigo (E132) sub formă de pulbere.

*Filmul comprimatului:*

Hipromeloză  
Triacetat de glicerol

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

VIRACEPT comprimate filmate este disponibil în flacoane din plastic PEÎD care conțin 270 sau 300 comprimate, prevăzute cu sistem de închidere din PEÎD securizat pentru copii și garnitură din polietilenă. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/054/004 - EU/1/197/054/005

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 22 ianuarie 1998  
Data ultimei reînnoiri a autorizării: 25 ianuarie 2008

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

**ANEXA II**

- A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE  
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

VIRACEPT 50 mg/g pulbere orală

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

VIRACEPT 250 mg comprimate filmate.

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNICAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Planul de management al riscurilor

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 1 din data de 30 iulie 2007 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în Modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului.
- în decurs de 60 zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului.

RPAS-uri

Deținătorul autorizației de punere pe piață va depune RPAS-uri anual.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIA DIN CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viracept 50 mg/g pulbere orală  
Nelfinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Flaconul conține pulbere orală 144 g. Fiecare gram de pulbere orală conține mesilat de nelfinavir corespunzător la nelfinavir 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea, conține îndulcitorul aspartam (E951), palmitat de zaharoză, potasiu, arome naturale și artificiale și alți excipienți. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

144 g pulbere orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ACȚIA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se reconstitui în flacon

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C  
A se păstra în ambalajul original



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/054/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

viracept 50 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXTUL DE PE ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viracept 50 mg/g pulbere orală  
Nelfinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare gram de pulbere orală conține nelfinavir 50 mg (sub formă de mesilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea, conține E951, palmitat de zaharoză, potasiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

144 g

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se reconstitui în flacon

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C  
A se păstra în ambalajul original

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

‘Siglă’

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/054/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIA DIN CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viracept 250 mg comprimate filmate  
Nelfinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține nelfinavir 250 mg ca bază liberă sub formă de mesilat de nelfinavir 292,25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea, conține colorantul carmin indigo (E132) și alți excipienți

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

270 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMANA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ALȚĂ(LI) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

A se păstra în ambalajul original

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/01/097/054/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

viracept 250 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXTUL DE PE ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viracept 250 mg comprimate filmate  
Nelfinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține nelfinavir 250 mg (sub formă de mesilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

270 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

A se păstra în ambalajul original

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

‘Siglă’

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/01/097/054/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIA DIN CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viracept 250 mg comprimate filmate  
Nelfinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține nelfinavir 250 mg ca bază liberă sub formă de mesilat de nelfinavir 292,25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea, conține colorantul carmin indigo (E132) și alți excipienți

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

300 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

A se păstra în ambalajul original



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/054/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

viracept 250 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**TEXTUL DE PE ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viracept 250 mg comprimate filmate  
Nelfinavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține nelfinavir 250 mg (sub formă de mesilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

300 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

A se păstra în ambalajul original

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

‘Siglă’

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/97/054/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**B. PROSPECT**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### VIRACEPT 50 mg/g pulbere orală Nelfinavir

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau supărătoare sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Viracept și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Viracept
3. Cum să luați Viracept
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viracept
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE VIRACEPT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

### **Ce este Viracept**

Viracept conține un medicament numit nelfinavir, care este un ‘inhibitor de protează’. Acesta aparține unui grup de medicamente numite ‘antiretrovirale’.

### **Pentru ce se utilizează Viracept**

Viracept este folosit cu alte medicamente ‘antiretrovirale’ pentru:

- A acționa împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV). Ajută la scăderea numărului particulelor de HIV din sângele dumneavoastră.
- A crește numărul unor celule din sângele dumneavoastră care ajută la lupta împotriva infecției. Acestea se numesc celule albe CD4. Numărul acestora este în mod particular scăzut când aveți infecție cu HIV. Aceasta poate duce la un risc crescut a multor tipuri de infecții.

Viracept nu vindecă infecția cu HIV. Puteți continua să faceți infecții sau alte afecțiuni asociate infecției cu HIV. Tratatamentul cu Viracept nu vă oprește să transmiteți HIV la alte persoane prin contact sexual sau contact cu sânge contaminat. De aceea, atunci când luați Viracept trebuie să continuați să luați precauții corespunzătoare pentru a evita transmiterea virusului altor persoane.

## **2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI VIRACEPT**

### **Nu luați Viracept dacă:**

- sunteți alergic la nelfinavir sau la oricare dintre celelalte componente enumerate la punctul 6 ‘Informații suplimentare’.
- luați concomitent oricare dintre medicamentele enumerate în prima parte de la punctul 2 ‘Nu luați Viracept’.

Nu luați Viracept dacă oricare dintre condițiile de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră.

### **Aveți grijă deosebită când utilizați Viracept**

Înainte de a lua Viracept, verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă:

- Aveți probleme renale.
- Aveți glucoză crescută în sânge (diabet zaharat).
- Aveți în familie o afecțiune rară a sângelui numită ‘hemofilie’.
- Aveți afecțiune a ficatului determinată de virusul hepatitic B sau C. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă facă periodic teste de sânge.

Dacă oricare dintre cele enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Viracept.

### **Pacienți cu boală hepatică**

Pacienții cu hepatită cronică B și C și care sunt tratați cu medicamente antiretrovirale prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și care pot pune în pericol viața și pot necesita efectuarea de teste de sânge pentru controlul funcției hepatice. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de afecțiuni ale ficatului.

### **Țesutul gras**

Terapia antirevirală combinată poate determina modificări ale formei corpului din cauza modificărilor în distribuția țesutului gras. Acestea pot include pierderea țesutului gras de pe picioare, brațe și față, creșterea țesutului gras la nivelul abdomenului (stomac) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri grase la nivelul cefei (‘ceafă de bizon’). În prezent, nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung ale acestor condiții asupra sănătății. Contactați-vă medicul dacă observați modificări ale țesutului gras.

### **Semne de infecții anterioare**

La unii pacienți cu infecție cu HIV avansată și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, pot să apară semne și simptome ale inflamației din infecțiile anterioare, la puțin timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se consideră că aceste simptome sunt datorate unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care dă posibilitatea acestuia să lupte împotriva infecțiilor care erau prezente, dar fără simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.

### **Afecțiuni ale oaselor (osteonecroză)**

La unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antirevirală combinată poate să apară o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antirevirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră.

### **Utilizarea altor medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alt medicament. Acestea includ medicamente pe care le cumpărați fără prescripție sau medicamente din plante. Aceasta deoarece Viracept poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează Viracept.

**Nu luați Viracept** și spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente din derivați de ergot, cum sunt cabergolină, ergotamină sau lisuridă (pentru tratamentul bolii Parkinson sau migrenei)
- preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (utilizate pentru ameliorarea depresiei și îmbunătățirea dispoziției)
- rifampicină (pentru tratamentul tuberculozei (TBC))
- terfenadină sau astemizol (pentru tratamentul alergiilor)
- pimozidă (folosită pentru tratamentul problemelor psihice)

- amiodaronă sau chinidină (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii)
- fenobarbital sau carbamazepină (pentru tratamentul convulsiilor sau epilepsiei)
- triazolam sau midazolam oral înghițit (pentru tratamentul anxietății sau pentru a vă ajuta să dormiți)
- cisapridă (pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului sau problemelor aparatului digestiv)
- omeprazol (utilizat în tratamentul ulcerelor de la nivelul stomacului sau intestinului)
- alfuzosin (pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată (HBP))
- sildenafil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP))
- simvastatină sau lovastatină (pentru scăderea concentrației de colesterol din sânge)

Nu luați Viracept și spuneți medicului sau farmacistului dacă oricare dintre cele enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Viracept.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- orice alte medicamente pentru infecția cu HIV, cum sunt ritonavir, indinavir, saquinavir și delavirdină, amprenavir, efavirenz sau nevirapină
- contraceptive orale. Viracept poate opri acțiunea contraceptivului oral, deci va trebui să folosiți alte metode contraceptive (precum prezervativul) în timp ce luați Viracept.
- blocante ale canalelor de calciu, precum bepridil (pentru tratamentul afecțiunilor inimii)
- medicamente imunosupresoare, precum tacrolimus sau ciclosporină
- medicamente care scad aciditatea gastrică, precum lansoprazol
- fluticazonă (pentru tratamentul febrei fânului)
- fenitoină (pentru tratamentul convulsiilor sau epilepsiei)
- metadonă (pentru tratamentul dependenței de droguri)
- sildenafil (pentru obținerea sau păstrarea erecției)
- tadalafil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) sau pentru obținerea sau păstrarea erecției)
- vardenafil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) sau pentru obținerea sau păstrarea erecției)
- ketoconazol, itraconazol sau fluconazol (pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- rifabutină, eritromicină sau claritromicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- midazolam injectabil sau diazepam (pentru tratamentul anxietății sau pentru a vă ajuta să dormiți)
- fluoxetină, paroxetina, imipramină, amitriptilină sau trazodonă (pentru tratamentul depresiei)
- atorvastatină sau alte statine (pentru scăderea concentrației de colesterol din sânge)
- salmeterol (pentru tratamentul astmului bronșic sau bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC))
- warfarină (pentru scăderea riscului de apariție a cheagurilor de sânge în corpul dumneavoastră)
- colchicină (pentru tratamentul crizelor de gută sau febrei mediteraneene)
- bosentan (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP))

Dacă oricare dintre cele enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Viracept.

#### **Utilizarea Viracept împreună cu alimente și băuturi**

Luați Viracept împreună cu alimente. Aceasta va ajuta organismul să obțină întregul beneficiu al tratamentului cu Viracept.

#### **Sarcina, contracepția și alăptarea**

- Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați Viracept dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- Nu alăptați în timp ce luați Viracept, deoarece HIV poate fi transmis nou-născutului.

- Viracept poate opri acțiunea contraceptivelor orale, deci va trebui să folosiți alte metode contraceptive (precum prezervativul) în timp ce luați Viracept.
- Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Viracept să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Viracept**

- Acest medicament conține sucroză, care este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că nu puteți tolera sau digera unele zaharuri (aveți o intoleranță la unele zaharuri), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Fiecare doză conține până la 5,9 miligrame de sucroză, ceea ce trebuie avut în vedere la pacienți cu diabet zaharat.
- Acest medicament conține aspartam, care este o sursă de fenilalanină. Acesta poate să fie dăunător pentru pacienții cu fenilcetonurie.
- Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Dacă oricare dintre cele enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră înainte să luați Viracept.

## **3. CUM SĂ LUAȚI VIRACEPT**

Luati întotdeauna Viracept exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur. Dozele uzuale sunt descrise mai jos. Urmați cu atenție instrucțiunile pentru a beneficia pe deplin de administrarea Viracept.

Pulberea de Viracept este pentru pacienți care nu pot înghiți comprimate. Comprimatele de Viracept sunt, în general, recomandate pentru adulți sau copii mari. Pentru copiii mai mici care pot lua comprimate, comprimatele de Viracept pot fi muate în loc de pulberea orală. Dacă vreți să luați comprimate în loc de pulbere, vă rugăm să vedeți Prospectul pentru Viracept 250 mg comprimate.

### **Cum se prepară Viracept**

În cutie vă sunt puse la dispoziție două lingurițe dozatoare:

- o linguriță albă de 1 gram (1 g)
- o linguriță albastră de 5 grame (5 g).

Măsurați o linguriță rasă de pulbere. Puteți utiliza mânerul celeilalte lingurițe pentru a îndepărta excesul de pulbere și a determina nivelul linguriței dumneavoastră (vezi figura de mai jos).



- Puteți amesteca pulberea cu o mică cantitate de apă, lapte, lapte praf, lapte praf cu soia, lapte din soia, suplimente nutritive sau budincă.
- Dacă amestecați pulberea, dar nu o luați imediat, puteți să o păstrați în frigider timp de până la 6 ore.
- Nu amestecați pulberea cu suc de portocale, sos de mere sau alte băuturi sau alimente acide. Acestea ar putea da medicamentului un gust amar.
- Nu adăugați lichid peste pulbere în flaconul original.

### **Utilizarea acestui medicament**

- **Luati Viracept împreună cu alimente. Aceasta vă va ajuta să obțineți întregul beneficiu din acest medicament.**



- Luați de fiecare dată tot amestecul preparat. Aceasta vă va asigura că ați luat cantitatea corectă de medicament.
- Luați de fiecare dată toate dozele la momentul potrivit. Aceasta va face ca medicamentul să lucreze cât de bine se poate.
- Nu întrerupeți administrarea acestui medicament fără să vorbiți înainte cu medicul dumneavoastră.

### Cât Viracept să luați

#### Pentru adulți și copii peste 13 ani

Pulberea orală de Viracept poate fi luată fie de două sau de trei ori pe zi cu alimente. Tabelul 1 de mai jos arată dozele uzuale.

**Tabel 1**

Doza care trebuie administrată la adulți și copii și adolescenți cu vârsta peste 13 ani			
Cât de des luați	Număr de lingurițe		Ce cantitate luați de fiecare dată (în grame)
	Lingurița dozatoare albastră (5 g)	Lingurița dozatoare albă (1g)	
De două ori pe zi	5	-	25 g
De trei ori pe zi	3	-	15 g

#### Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani

Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani, doza recomandată de Viracept pulbere se calculează în funcție de greutatea corporală. Veți administra medicamentul copilului dumneavoastră fie de două sau de trei ori pe zi, cu alimente.

Metodele diferite sunt prezentate mai jos în tabele separate.

- **Tabel 2:** dacă administrați medicamentul **de două ori pe zi**, veți administra de fiecare dată 50-56 mg nelfinavir pentru fiecare kg de greutate corporală.
- **Tabel 3:** dacă administrați medicamentul **de trei ori pe zi**, veți administra de fiecare dată 25-35 mg nelfinavir pentru fiecare kg de greutate corporală.

**Tabel 2**

Doza care trebuie dată <b>de două ori pe zi</b> la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani				
Greutatea corporală a copilului dumneavoastră	Număr de lingurițe		Cantitatea dată la fiecare administrare (în grame)	
	Lingurița dozatoare albastră (5 g)	Lingurița dozatoare albă (1 g)		
7,5 până la 8,5 kg	1	plus	3	8 g
8,5 până la 10,5 kg	2		-	10 g
10,5 până la 12 kg	2	plus	2	12 g
12 până la 14 kg	2	plus	4	14 g
14 până la 16 kg	3	plus	1	16 g
16 până la 18 kg	3	plus	3	18 g
18 până la 22 kg	4	plus	1	21 g
peste 22 kg	5		-	25 g

**Tabel 3**

Doza care trebuie dată <b>de trei ori pe zi</b> la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani				
Greutatea corporală a copilului dumneavoastră	Număr de lingurițe		Cantitatea dată la fiecare administrare (în grame)	
	Lingurița dozatoare albastră (5 g)	Lingurița dozatoare albă (1 g)		
7,5 până la 8,5 kg	1			5 g
8,5 până la 10,5 kg	1	plus	1	6 g
10,5 până la 12 kg	1	plus	2	7 g
12 până la 14 kg	1	plus	3	8 g
14 până la 16 kg	2			10 g
16 până la 18 kg	2	plus	1	11 g
18 până la 22 kg	2	plus	3	13 g
peste 22 kg	3			15 g

**Dacă ați luat mai mult Viracept decât trebuie**

Dacă luați mai mult Viracept decât ar fi trebuit, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului sau mergeți la un spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră. Printre alte lucruri, dozele foarte mari de Viracept pot determina probleme ale ritmului cardiac.

**Dacă ați uitat să luați Viracept**

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce v-ați amintit.

- Totuși dacă este aproape timpul pentru următoarea doză, săriți doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetați să luați Viracept**

Nu întrerupeți utilizarea acestui medicament fără să vorbiți înainte cu medicul dumneavoastră. Luați toate dozele la momentul potrivit în fiecare zi. Aceasta va face ca medicamentul să lucreze cât de bine se poate.

#### 4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Viracept poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la acest medicament.

##### **Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, informați-vă imediat medicul:**

- **Reacții alergice.** Semnele pot include respirație dificilă, febră, senzație de mâncărime, umflarea feței și erupții pe piele care pot forma uneori vezicule.
- **Creșterea sângerării dacă aveți hemofilie.** Dacă aveți hemofilie tip A sau B, în cazuri rare, sângerarea poate crește.
- **Afecțiuni osoase (osteonecroză).** Semnele pot include rigiditate articulară, înțepături și durere (în special a șoldului, genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. La unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antiretrovirală combinată poate să apară o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului).
- **Infecții.** La unii pacienți cu infecție cu HIV avansată și un istoric de infecții oportuniste, pot să apară imediat după începerea tratamentului anti-HIV semne și simptome ale infecțiilor anterioare. Se crede că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, ceea ce face capabil organismul să lupte cu infecțiile care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.

Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate mai sus, vă rugăm să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

##### **Alte reacții adverse posibile, la apariția cărora trebuie să vă consultați cu medicul dumneavoastră**

Dacă observați oricare reacție adversă din această listă, sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

##### **Foarte frecvente (afectează mai mult decât 1 din 10 pacienți):**

- Diaree.

##### **Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 pacienți):**

- Erupții trecătoare pe piele.
- Vânturi
- Greață.
- Număr scăzut al unui anumit tip de globule albe sanguine care luptă împotriva infecțiilor (neutrofile).
- Rezultate anormale ale testelor de sânge care arată cum funcționează ficatul și țesutul muscular.

##### **Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți):**

- Vărsături.
- Pancreatită. Semnele includ durere severă la nivelul stomacului care radiază în spate.
- Terapia antiretrovirală combinată poate determina modificări ale formei corpului din cauza modificărilor în distribuția țesutului gras. Acestea pot include pierderea țesutului gras de la nivelul picioarelor, brațelor și feței, creșterea țesutului gras la nivelul abdomenului (burtă) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri de grăsime la nivelul cefei ('ceafă de bizon'). În prezent, nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung asupra sănătății ale acestor condiții.

##### **Rare (afectează mai puțin de 1 din 1.000 pacienți):**

- Îngălbenirea pielii și a albului ochilor. Acesta poate fi un semn al unei probleme hepatice, precum hepatită sau icter.
- O formă severă de erupție pe piele (eritem polimorf).
- Umflarea abdomenului (burții).
- Concentrații crescute ale glucozei în sânge (diabet zaharat) sau agravarea diabetului zaharat preexistent.

- Au fost raportate cazuri rare de durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară, în special la terapia antiretrovirală combinată care include inhibitori de protează și analogi nucleozidici. În rare ocazii, aceste probleme musculare au fost grave și au determinat degenerare musculară (rabdomioliză).

**Alte reacții adverse care au fost, de asemenea, raportate:**

- Terapia antiretrovirală combinată poate, de asemenea, determina creșterea acidului lactic și glucozei în sânge, hiperlipemie (creșterea grăsimilor din sânge) și rezistență la insulină.
- Scăderea numărului globulelor roșii (anemie).
- Boală de plămâni (pneumonie).
- Cazuri de diabet zaharat sau concentrații crescute ale glucozei în sânge au fost raportate la pacienții la care s-a administrat acest tratament sau alt inhibitor de protează.

**Reacții adverse la copii și adolescenți**

Aproximativ 400 copii și adolescenți (cu vârsta de la 0 la 13 ani) au fost tratați cu Viracept în studii clinice. Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți. Diareea este cea mai frecventă reacție adversă raportată la copii și adolescenți. Reacțiile adverse au determinat numai în cazuri rare oprirea administrării Viracept.

**5. CUM SE PĂSTREAZĂ VIRACEPT**

- A nu se lăsa la îndemâna sau la vederea copiilor.
- A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichetă sau pe cutie.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original.
- Amestecul preparat se poate păstra timp de până la 6 ore în frigider.

**6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

**Ce conține Viracept**

- Substanța activă din Viracept este nelfinavir. Fiecare gram de pulbere orală conține o cantitate de mesilat de nelfinavir care înseamnă 50 mg de nelfinavir.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, maltodextrină, fosfat dipotasic, crospovidonă, hipromeloză, aspartam (E951), palmitat de zaharoză și aromatizanți naturali și artificiali.

**Cum arată Viracept și conținutul cutiei:**

Viracept 50 mg/g pulbere orală este o pulbere albă până la mai puțin albă. Este disponibilă în flacoane din plastic cu sistem de închidere din plastic securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 144 grame pulbere și este disponibil împreună cu o linguriță dozatoare de 1 gram (albă) și o linguriță dozatoare de 5 grame (alustră).

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

## **Fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **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 Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

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

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

### **Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### VIRACEPT 250 mg comprimate filmate Nelfinavir

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau supărătoare sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

#### **În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Viracept și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Viracept
3. Cum să luați Viracept
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viracept
6. Informații suplimentare

## **1. CE ESTE VIRACEPT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

### **Ce este Viracept**

Viracept conține un medicament numit nelfinavir, care este un ‘inhibitor de protează’. Acesta aparține unui grup de medicamente numite ‘antiretrovirale’.

### **Pentru ce se utilizează Viracept**

Viracept este folosit cu alte medicamente ‘antiretrovirale’ pentru:

- A acționa împotriva Virusului ‘Imunodeficienței Umane (HIV). Ajută la scăderea numărului particulelor de HIV din sângele dumneavoastră.
- A crește numărul unor celule din sângele dumneavoastră care ajută la lupta împotriva infecției. Acestea se numesc celule albe CD4. Numărul acestora este în mod particular scăzut când aveți infecție cu HIV. Aceasta poate duce la un risc crescut a multor tipuri de infecții.

Viracept nu vindecă infecția cu HIV. Puteți continua să faceți infecții sau alte afecțiuni asociate infecției cu HIV. Tratatamentul cu Viracept nu vă oprește să transmiteți HIV la alte persoane prin contact sexual sau contact cu sânge contaminat. De aceea, atunci când luați Viracept trebuie să continuați să luați precauții corespunzătoare pentru a evita transmiterea virusului altor persoane.

## **2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI VIRACEPT**

### **Nu luați Viracept dacă:**

- sunteți alergic la nelfinavir sau la oricare dintre celelalte componente enumerate la punctul 6 ‘Informații suplimentare’.
- luați concomitent oricare dintre medicamentele enumerate în prima parte de la punctul 2 ‘Nu luați Viracept’.

Nu luați Viracept dacă oricare dintre condițiile de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră.

### **Aveți grijă deosebită când utilizați Viracept**

Înainte de a lua Viracept, verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă:

- Aveți probleme renale.
- Aveți glucoză crescută în sânge (diabet zaharat).
- Aveți în familie o afecțiune rară a sângelui numită ‘hemofilie’.
- Aveți afecțiune a ficatului determinată de virusul hepatitic B sau C. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă facă periodic teste de sânge.

Dacă oricare dintre cele enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Viracept.

### **Pacienți cu boală hepatică**

Pacienții cu hepatită cronică B și C și care sunt tratați cu medicamente antiretrovirale prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și care pot pune în pericol viața și pot necesita efectuarea de teste de sânge pentru controlul funcției hepatice. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de afecțiuni ale ficatului.

### **Țesutul gras**

Terapia antirevirală combinată poate determina modificări ale formei corpului din cauza modificărilor în distribuția țesutului gras. Acestea pot include pierderea țesutului gras de pe picioare, brațe și față, creșterea țesutului gras la nivelul abdomenului (stomac) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri grase la nivelul cefei (‘ceafă de bizon’). În prezent, nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung ale acestor condiții asupra sănătății. Contactați-vă medicul dacă observați modificări ale țesutului gras.

### **Semne de infecții anterioare**

La unii pacienți cu infecție cu HIV avansată și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, pot să apară semne și simptome ale inflamației din infecțiile anterioare, la puțin timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se consideră că aceste simptome sunt datorate unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care dă posibilitatea acestuia să lupte împotriva infecțiilor care erau prezente, dar fără simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră.

### **Afecțiuni ale oaselor (osteonecroză)**

La unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antirevirală combinată poate să apară o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antirevirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră.

### **Utilizarea altor medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alt medicament. Acestea includ medicamente pe care le cumpărați fără prescripție sau medicamente din plante. Aceasta deoarece Viracept poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează Viracept.

**Nu luați Viracept** și spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente din derivați de ergot, cum sunt cabergolină, ergotamină sau lisuridă (pentru tratamentul bolii Parkinson sau migrenei)
- preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (utilizate pentru ameliorarea depresiei și îmbunătățirea dispoziției)
- rifampicină (pentru tratamentul tuberculozei (TBC))
- terfenadină sau astemizol (pentru tratamentul alergiilor)
- pimozidă (folosită pentru tratamentul problemelor psihice)



- amiodaronă sau chinidină (pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii)
- fenobarbital sau carbamazepină (pentru tratamentul convulsiilor sau epilepsiei)
- triazolam sau midazolam oral înghițit (pentru tratamentul anxietății sau pentru a vă ajuta să dormiți)
- cisapridă (pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului sau problemelor aparatului digestiv)
- omeprazol (utilizat în tratamentul ulcerelor de la nivelul stomacului sau intestinului)
- alfuzosin (pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată (HBP))
- sildenafil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP))
- simvastatină sau lovastatină (pentru scăderea concentrației de colesterol din sânge)

Nu luați Viracept și spuneți medicului sau farmacistului dacă oricare dintre cele enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Viracept.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- orice alte medicamente pentru infecția cu HIV, cum sunt ritonavir, indinavir, saquinavir și delavirdină, amprenavir, efavirenz sau nevirapină
- contraceptive orale. Viracept poate opri acțiunea contraceptivului oral, deci va trebui să folosiți alte metode contraceptive (precum prezervativul) în timp ce luați Viracept
- blocante ale canalelor de calciu, precum bepridil (pentru tratamentul afecțiunilor inimii)
- medicamente imunosupresoare, precum tacrolimus sau ciclosporină
- medicamente care scad aciditatea gastrică, precum lansoprazol
- fluticazonă (pentru tratamentul febrei fânului)
- fenitoină (pentru tratamentul convulsiilor sau epilepsiei)
- metadonă (pentru tratamentul dependenței de droguri)
- sildenafil (pentru obținerea sau păstrarea erecției)
- tadalafil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) sau pentru obținerea sau păstrarea erecției)
- vardenafil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) sau pentru obținerea sau păstrarea erecției)
- ketoconazol, itraconazol sau fluconazol (pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- rifabutină, eritromicină sau claritromicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- midazolam injectabil sau diazepam (pentru tratamentul anxietății sau pentru a vă ajuta să dormiți)
- fluoxetină, paroxetina, imipramină, amitriptilină sau trazodonă (pentru tratamentul depresiei)
- atorvastatină sau alte statine (pentru scăderea concentrației de colesterol din sânge)
- salmeterol (pentru tratamentul astmului bronșic sau bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC))
- warfarină (pentru scăderea riscului de apariție a cheagurilor de sânge în corpul dumneavoastră)
- colchicină (pentru tratamentul crizelor de gută sau febrei mediteraneene)
- bosentan (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP))

Dacă oricare dintre cele enumerate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Viracept.

#### **Utilizarea Viracept împreună cu alimente și băuturi**

Luați Viracept împreună cu alimente. Aceasta va ajuta organismul să obțină întregul beneficiu al tratamentului cu Viracept.

#### **Sarcina, contracepția și alăptarea**

- Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați Viracept dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- Nu alăptați în timp ce luați Viracept deoarece HIV poate fi transmis nou născutului.

- Viracept poate opri acțiunea contraceptivelor orale, deci va trebui să folosiți alte metode contraceptive (precum prezervativul) în timp ce luați Viracept.
- Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați orice medicament.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Viracept să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### 3. CUM SĂ LUAȚI VIRACEPT

Luați întotdeauna Viracept exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur. Dozele uzuale sunt descrise mai jos. Urmați cu atenție instrucțiunile pentru a beneficia pe deplin de administrarea Viracept.

Comprimatele Viracept trebuie înghițite. Ele trebuie înghițite întregi, cu alimente. Pentru adulți sau copii care nu pot lua comprimate, comprimatele Viracept pot fi puse în apă și luate după cum urmează:

- Puneți comprimatele în jumătate de ceașcă de apă și agitați cu o lingură.
- Odată ce comprimatul este dispersat, amestecați bine lichidul albăstrui, tulbur, și consumați-l imediat.
- Clătiți paharul cu o jumătate de ceașcă de apă și înghițiți soluția rămasă pentru a se asigura că întreaga doză este consumată

Alimentele acide sau sucul acid (cum este sucul de portocale, sucul de mere sau sosul de mere) nu se recomandă a fi utilizate în asociere cu Viracept, deoarece împreună pot avea un gust amar.

Alternativ, se poate lua pulberea orală de Viracept 50 mg/g. Dacă vreți să luați pulbere în loc de comprimate, vă rugăm să vedeți Prospectul pentru Viracept pulbere orală 50 mg/g.

#### Utilizarea acestui medicament

- **Luați Viracept împreună cu alimente. Aceasta vă va ajuta să obțineți întregul beneficiu din acest medicament.**
- Luați de fiecare dată toate dozele la momentul potrivit. Aceasta va face ca medicamentul să lucreze cât de bine se poate.
- Nu întrerupeți utilizarea acestui medicament fără să vorbiți înainte cu medicul dumneavoastră.

#### Cât Viracept să luați

##### Pentru adulți și copii peste 13 ani

Viracept comprimate se poate lua de două sau de trei ori pe zi, cu alimente. Tabelul 1 arată dozele uzuale.

Tabel 1

Doza de luat de adulți și copii și adolescenți cu vârsta peste 13 ani		
Cât de des luați	Număr de comprimate	Ce cantitate luați de fiecare dată (în miligrame)
De două ori pe zi	5	1250 mg
De trei ori pe zi	3	750 mg

##### Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani

Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani, doza recomandată de Viracept comprimate se calculează în funcție de greutatea lor corporală. Urmăriți îndeaproape creșterea

greutății copilului dumneavoastră, pentru a vă asigura că este administrată doza zilnică totală corespunzătoare.

- Atunci când copilul dumneavoastră are o greutate de 18 kg sau mai mare, veți putea administra comprimatele fie de două, fie de trei ori pe zi.
- Atunci când copilul dumneavoastră are o greutate de 18 kg sau mai mică, trebuie să administrați comprimatele de trei ori pe zi.

Metodele diferite sunt prezentate mai jos în tabele separate.

- **Tabel 2:** dacă administrați medicamentul **de două ori pe zi** (pentru copiii cu o greutate de 18 kg sau mai mare), veți administra de fiecare dată 50-55 mg nelfinavir pentru fiecare kg de greutate corporală.
- **Tabel 3:** dacă administrați medicamentul **de trei ori pe zi**, veți administra de fiecare dată 25-35 mg nelfinavir pentru fiecare kg de greutate corporală, **cu excepția copiilor cu o greutate de la 10,5 până la 12 kg, de la 12 până la 14 kg și de la 18 până la 22 kg.** Acestor copii li se va administra un număr diferit de comprimate la fiecare masă. Tabelul arată, de asemenea, numărul total recomandat de comprimate Viracept care li se vor administra copiilor în fiecare zi, în funcție de greutatea lor.

**Tabel 2**

Doza de administrat <b>de două ori pe zi</b> la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani cu o greutate mai mare de 18 kg	
Greutatea corporală a copilului dumneavoastră	Număr de comprimate
18 până la 22 kg	4
peste 22 kg	5

**Tabel 3**

Doza de administrat <b>de trei ori pe zi</b> la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și 13 ani cu o greutate mai mare de 7,5 kg				
Greutate corporală a copilului dumneavoastră	Numărul recomandat de comprimate administrate la fiecare masă			Numărul total de comprimate pe zi
	Numărul de comprimate la micul dejun	Numărul de comprimate la masa de prânz	Numărul de comprimate la cină	
7,5 până la 8,5 kg	1	1	1	<b>3</b>
8,5 până la 10,5 kg	1	1	1	<b>3</b>
<b>10,5 până la 12 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>12 până la 14 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
14 până la 16 kg	2	2	2	<b>6</b>
16 până la 18 kg	2	2	2	<b>6</b>
<b>18 până la 22 kg*</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
peste 22 kg	3	3	3	<b>9</b>

\* Copiilor cu aceste greutăți li se va administra în timpul zilei un număr inegal de comprimate. Medicul dumneavoastră trebuie să monitorizeze numărul particulelor de HIV și numărul celulelor albe CD4 din sângele copilului dumneavoastră pentru a se asigura că medicamentul funcționează cât de bine se poate.

Este foarte important să fie administrat numărul corect de comprimate pentru fiecare doză. Trebuie să vă urmăriți copilul pentru a vă asigura că este administrat numărul recomandat de comprimate pentru fiecare doză împreună cu alimente, pentru fiecare interval de greutate.

### **Dacă ați luat mai mult Viracept decât trebuie**

Dacă luați mai mult Viracept decât ar fi trebuit, sunați imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului sau mergeți la un spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră. Printre alte lucruri, dozele foarte mari de Viracept pot determina probleme ale ritmului cardiac.

### **Dacă ați uitat să luați Viracept**

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce v-ați amintit.

- Totuși dacă este aproape timpul pentru următoarea doză, săriți doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Viracept**

Nu întrerupeți utilizarea acestui medicament fără să vorbiți înainte cu medicul dumneavoastră. Luați toate dozele la momentul potrivit în fiecare zi. Aceasta va face ca medicamentul să lucreze cât de bine se poate.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Viracept poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la acest medicament.

### **Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, informați-vă imediat medicul:**

- **Reacții alergice.** Semnele pot include respirație dificilă, febră, senzație de mâncărime, umflarea feței și erupții pe piele care pot forma uneori vezicule.
- **Creșterea sângerării dacă aveți hemofilie.** Dacă aveți hemofilie tip A sau B, în cazuri rare, sângerarea poate crește.
- **Afecțiuni osoase (osteonecroză).** Semnele pot include rigiditate articulară, înțepături și durere (în special a șoldului, genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. La unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antiretrovirală combinată poate să apară o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului).
- **Infecții.** La unii pacienți cu infecție cu HIV avansată și un istoric de infecții oportuniste, pot să apară imediat după începerea tratamentului anti-HIV semne și simptome ale infecțiilor anterioare. Se crede că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, ceea ce face capabil organismul să lupte cu infecțiile care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.

Dacă observați apariția oricărui simptom dintre cele menționate mai sus, vă rugăm să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

### **Alte reacții adverse posibile, la apariția cărora trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră**

Dacă observați oricare reacție adversă din această listă, sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să sunați medicul dumneavoastră.

### **Forță frecvente (afectează mai mult decât 1 din 10 pacienți):**

- Diaree.

### **Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 pacienți):**

- Erupții trecătoare pe piele.
- Vânturi.
- Greață.
- Număr scăzut al unui anumit tip de globule albe sanguine care luptă împotriva infecțiilor (neutrofile).
- Rezultate anormale ale testelor de sânge care arată cum funcționează ficatul și țesutul muscular.

### **Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți):**

- Vărsături.
- Pancreatită. Simptomele includ durere severă la nivelul stomacului care radiază în spate.
- Terapia antiretrovirală combinată poate determina modificări ale formei corpului din cauza modificărilor în distribuția țesutului gras. Acestea pot include pierderea țesutului gras de la nivelul picioarelor, brațelor și feței, creșterea țesutului gras la nivelul abdomenului (burtă) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri de grăsime la nivelul cefei ('ceafă de bizon'). În prezent, nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung asupra sănătății ale acestor condiții.

### **Rare (afectează mai puțin de 1 din 1.000 pacienți):**

- Îngălbenirea pielii și a albului ochilor. Acesta poate fi un semn al unei probleme hepatice, precum hepatită sau icter.
- O formă severă de erupție pe piele (eritem polimorf).
- Umflarea abdomenului (burtii).
- Concentrații crescute ale glucozei în sânge (diabet zaharat) sau agravarea diabetului zaharat preexistent.
- Au fost raportate cazuri rare de durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară, în special la terapia antiretrovirală combinată care include inhibitori de protează și analogi nucleozidici. În rare ocazii, aceste probleme musculare au fost grave și au determinat degenerare musculară (rabdmioliză).

### **Alte reacții adverse care au fost, de asemenea, raportate:**

- Terapia antiretrovirală combinată poate, de asemenea, determina creșterea acidului lactic și glucozei în sânge, hiperlipemie (creșterea grăsimilor din sânge) și rezistență la insulină.
- Scăderea numărului globulelor roșii (anemie).
- Boală de plămâni (pneumonie).
- Cazuri de diabet zaharat sau concentrații crescute ale glucozei în sânge au fost raportate la pacienții la care s-a administrat acest tratament sau alt inhibitor de protează.

### **Reacții adverse la copii și adolescenți**

Aproximativ 400 copii și adolescenți (cu vârsta de la 0 la 13 ani) au fost tratați cu Viracept în studii clinice. Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți. Diareea este cea mai frecventă reacție adversă raportată la copii și adolescenți. Reacțiile adverse au determinat numai în cazuri rare oprirea administrării Viracept.

## **5. CUM SE PĂSTRĂZĂ VIRACEPT**

- A nu se lăsa la îndemâna sau la vederea copiilor.
- A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichetă sau pe cutia de carton.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original.

## **6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE**

### **Ce conține Viracept**

- Substanța activă în Viracept este nelfinavir. Fiecare comprimat conține 250 mg nelfinavir.
- Celelalte componente sunt silicat de calciu, crospovidonă, stearat de magneziu, carmin indigo (E132) sub formă de pulbere, hipromeloză și triacetat de glicerol.

### **Cum arată Viracept și conținutul cutiei:**

Viracept comprimate filmate este disponibil în flacoane din plastic cu sistem de închidere din plastic securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 270 sau 300 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 110

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: +372 - 6 177 380

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Polska**

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

#### **España**

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

#### **Portugal**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu/> Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

Produsul medicinal nu mai este autorizat