

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

VIRACEPT 50 mg/g perorálny prášok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fľaša obsahuje 144 g perorálneho prášku. Každý gram perorálneho prášku obsahuje nelfinavirmesilát, čo zodpovedá 50 mg nelfinaviru.

Pomocné látky:

- Obsahuje palmitát sacharózy: 10,0 mg v 1 g perorálneho prášku. 10,0 mg palmitátu sacharózy, ktorý je esterom, teoreticky zodpovedá maximálne 5,9 mg sacharózy, ak je celkom hydrolyzovaný.
- Obsahuje aspartám (E951): 20,0 mg aspartámu v 1 g perorálneho prášku.
- Obsahuje draslík: 50,0 mg dihydrogenfosforečnanu draselného, čo zodpovedá 22,5 mg draslíka v 1 g perorálneho prášku.

Pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny prášok.

Biely až žltobiely amorfný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VIRACEPT je indikovaný v kombinácii s antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, adolescentov a detí starších ako 3 roky infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

U pacientov, ktorí už boli liečení inhibítormi proteáz (IP), voľba nelfinaviru má byť založená na testovaní vírusovej rezistencie a anamnéze liečby jednotlivca.

Pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu VIRACEPTOM má začať lekár, ktorý má skúsenosti v liečbe HIV infekcie.

VIRACEPT sa podáva perorálne a má sa vždy užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Pacienti starší ako 13 rokov: u dospelých a starších detí sa odporúča užívať VIRACEPT 250 mg tablety (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku VIRACEPT 250 mg tablety). U pacientov, ktorí nie sú schopní užívať tablety, je odporúčaná dávka perorálneho prášku VIRACEPT 50 mg/g **1 250 mg dvakrát denne (BID) alebo 750 mg trikrát denne (TID)**. Všetci pacienti starší ako 13 rokov majú užívať **bud'** 5 zarovnaných modrých 5-gramových odmeriek dvakrát denne **alebo** 3 zarovnané modré 5-gramové odmerky trikrát denne. Účinnosť režimu BID (dvakrát denne) bola vyhodnotená v porovnaní s režimom TID (trikrát denne) v prvom rade u pacientov, ktorí predtým neužívali IP (pozri časť 5.1).

Pacienti vo veku 3 až 13 rokov: u detí sa odporúča úvodná dávka **50 – 55 mg/kg telesnej hmotnosti BID** alebo pri použití režimu **TID 25 – 35 mg/kg telesnej hmotnosti** v jednej dávke. Deťom schopným užívať tablety sa môžu podávať VIRACEPT tablety namiesto perorálneho prášku (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku VIRACEPT tablety).

Odporúčaná dávka perorálneho prášku VIRACEPT, ktorá sa podáva **BID deťom vo veku 3 až 13 rokov s použitím kombinácie bielej 1-gramovej a modrej 5-gramovej odmerky**, je uvedená v nasledujúcej tabuľke. Lekár má poučiť pacienta, aby použil držadlo druhej odmerky na odstránenie prebytočného prášku a získal tak zarovnanú dávku v odmerke.

Dávka podávaná dvakrát denne deťom vo veku 3 až 13 rokov				
<u>Telesná hmotnosť pacienta v kg</u>	<u>Modrá odmerka</u>		<u>Biela odmerka</u>	<u>Celkový počet gramov prášku v 1 dávke</u>
	5 gramov		1 gram	
7,5 až 8,5 kg	1	plus	3	8 g
8,5 až 10,5 kg	2		-	10 g
10,5 až 12 kg	2	plus	2	12 g
12 až 14 kg	2	plus	4	14 g
14 až 16 kg	3	plus	1	16 g
16 až 18 kg	3	plus	3	18 g
18 až 22 kg	4	plus	1	21 g
nad 22 kg	5		-	25 g

Odporúčaná dávka perorálneho prášku VIRACEPT, podávaná **TID deťom vo veku 3 až 13 rokov s použitím kombinácie bielej 1-gramovej a modrej 5-gramovej odmerky**, je uvedená v nasledujúcej tabuľke. Lekár má poučiť pacienta, aby použil držadlo druhej odmerky na odstránenie prebytočného prášku a získal tak zarovnanú dávku v odmerke.

Dávka podávaná trikrát denne deťom vo veku 3 až 13 rokov				
<u>Telesná hmotnosť pacienta v kg</u>	<u>Modrá odmerka</u>		<u>Biela odmerka</u>	<u>Celkový počet gramov prášku v 1 dávke</u>
	5 gramov		1 gram	
7,5 až 8,5 kg	1			5 g
8,5 až 10,5 kg	1	plus	1	6 g
10,5 až 12 kg	1	plus	2	7 g
12 až 14 kg	1	plus	3	8 g
14 až 16 kg	2			10 g
16 až 18 kg	2	plus	1	11 g
18 až 22 kg	2	plus	3	13 g
nad 22 kg	3			15 g

Perorálny prášok sa môže zmiešať s malým množstvom vody, mlieka, detskej výživy, sójovej detskej výživy, sójového mlieka, výživových doplnkov alebo kaše. Po zmiešaní sa musí skonzumovať všetok obsah, aby pacient dostal celú dávku. Ak sa zmes hneď neskonzumuje, musí sa uskladniť v chladničke, najviac však na 6 hodín. Neodporúča sa kombinovať VIRACEPT s kyslým jedlom alebo džúsom (napr. pomarančový džús, jablkový džús alebo jablková šťava), pretože pri tejto kombinácii vzniká horká chuť. Perorálny prášok VIRACEPT sa nemá riediť vodou v pôvodnom obale lieku.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene: nie sú k dispozícii údaje špecifické pre HIV pozitívnych pacientov s poškodením funkcie obličiek, a preto nemôže byť poskytnuté špecifické odporúčanie pre dávkovanie (pozri časť 4.4.). Hlavným miestom metabolizmu a eliminácie nelfinaviru je pečeň. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o pacientoch s poškodením funkcie pečene, a preto nemôže byť poskytnuté špecifické odporúčanie pre dávkovanie (pozri časť 5.2). VIRACEPT sa má opatrne podávať pacientom s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický rozsah alebo ktoré sú substrátmi CYP3A4 [napr. terfenadín, astemizol, cizaprid, amiodaron, chinidín, pimozid, triazolam, midazolam, ktorý sa podáva perorálne (kvôli varovaniu na midazolam, ktorý sa podáva parenterálne, pozri časť 4.5), deriváty ergotamínov, lovastatín a simvastatín, alfuzosín a sildenafil, ak sa používa na liečbu plúcnej arteriálnej hypertenzie (pre použitie sildenafilu a iných inhibítorov PDE-5 u pacientov s erektilnou dysfunkciou, pozri časť 4.5)].

Látky, ktoré sú silnými induktormi CYP3A (napr. rifampicín, fenobarbital a karbamazepín) znižujú plazmatickú koncentráciu nelfinaviru.

Súbežné podávanie s rifampicínom je kontraindikované kvôli redukcii expozície nelfinaviru.

Lekári by nemali používať silné induktory CYP3A v kombinácii s Viraceptom a mali by zvážiť použitie alternatívnych liekov, ak pacient užíva VIRACEPT (pozri časť 4.5).

Počas užívania nelfinaviru sa nesmú užívať rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko zníženia plazmatickej koncentrácie a oslabenia klinických účinkov nelfinaviru (pozri časť 4.5).

VIRACEPT sa nemá súbežne podávať s omeprazolom kvôli redukcii expozície nelfinaviru a jeho aktívneho metabolitu M8 (tert-butyl hydroxy nelfinavir). To môže viesť k strate virologickej odpovede a možnej rezistencii na VIRACEPT (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť poučení o tom, že VIRACEPT nevylieči infekciu HIV a že aj naďalej sa u nich môžu rozvinúť infekcie alebo ochorenia spojené s ochorením HIV a že sa nepreukázalo, že VIRACEPT znižuje riziko prenosu HIV na iné osoby prostredníctvom pohlavného styku alebo kontamináciou krvi.

Syndróm imunitnej reaktívácie: U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Zvyčajne sú takéto reakcie pozorované počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba.

Ochorenie pečene: Bezpečnosť a účinnosť nelfinaviru nebola stanovená u pacientov so závažnými predchádzajúcimi poruchami pečene. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, liečení kombináciou antiretrovírusových liekov, majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich udalostí. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C si, prosím, vyhľadajte tiež príslušné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s predchádzajúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú zvýšenú frekvenciu odchýlok funkcie pečene počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby a majú byť monitorovaní podľa štandardných postupov. Ak sa u takýchto pacientov vyskytne znak zhoršenia ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby. Použitie nelfinaviru u pacientov

s miernym poškodením pečene sa nesledovalo. V prípade, že takéto štúdie chýbajú, má sa postupovať s opatrnosťou, pretože sa môže vyskytnúť zvýšenie hladiny nelfinaviru a/alebo zvýšenie pečenej enzýmov.

Pacienti s poškodením funkcie pečene nemajú dostávať kolchicín spolu s VIRACEPTom.

Osteonekróza: Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Poškodenie funkcie obličiek: Pretože sa nelfinavir značne viaže na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že bude signifikantne odstránený hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. U týchto pacientov nie sú preto potrebné osobitné opatrenia alebo úprava dávkovania. Pacienti s poškodením funkcie obličiek nemajú dostávať kolchicín spolu s VIRACEPTom.

Diabetes mellitus a hyperglykémia: U pacientov užívajúcich inhibítory proteáz bol hlásený vznik diabetes mellitus, hyperglykémia alebo exacerbácia existujúceho diabetes mellitus. U niektorých pacientov bola hyperglykémia závažná a v niektorých prípadoch bola okrem toho spojená s ketoacidózou. Mnoho pacientov malo súčasne iné ochorenia, z ktorých niektoré vyžadovali liečbu látkami, ktoré sú spojené s rozvojom diabetes alebo hyperglykémie.

Pacienti s hemofiliou: U pacientov s hemofiliou typu A a B v priebehu liečby inhibítormi proteáz boli hlásené prípady zvýšenej krvácanosti, vrátane spontánnej tvorby kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný plazmatický faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe inhibítormi proteáz, alebo sa liečba obnovila, ak bola predtým prerušená. Napriek neznámemu mechanizmu účinku sa vyslovila domnienka kauzálneho vzťahu. Pacienti s hemofiliou si majú preto byť vedomí možnosti zvýšeného krvácania.

Lipodystrofia: kombinovaná antiretrovírusová liečba je u HIV-pacientov spojená s redistribúciou telesného tuku (získaná lipodystrofia). Dlhodobé následky týchto udalostí nie sú v súčasnosti známe. Poznatky o tomto mechanizme sú neúplné. Predpokladá sa súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a IP a lipoatrofiou a nukleozidovými analógmi inhibítorov reverznej transkriptázy (NIRT). Vyššie riziko lipodystrofie je spojené s individuálnymi faktormi, ako je vyšší vek a s faktormi, ktoré majú súvislosť s liekmi, ako je dlhodobjšia antiretrovírusová liečba a s ňou spojené metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie má obsahovať vyhodnotenie fyzických príznakov redistribúcie tuku. Pozornosť sa má venovať meraniu sérových lipidov a glukózy v krvi nalačno. Poruchy lipidov sa majú zvládnuť tak, aby bol klinický stav primeraný (pozri časť 4.8).

PDE-5 inhibítory: u pacientov, ktorí užívajú VIRACEPT je potrebná opatrnosť pri predpisovaní sildenafilu, tadalafilu alebo vardenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie. Pri súbežnom podávaní VIRACEPTu je možné u týchto liekov očakávať zvýšenie koncentrácie, čoho dôsledkom môžu byť nežiaduce účinky, ako je hypotenzia, synkopa, vizuálne zmeny a predĺžená erekcia (pozri časť 4.5). Súčasné užívanie sildenafilu predpísaného pre liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie s VIRACEPTom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny): Inhibítory HMG-CoA reductázy môžu interagovať s inhibítormi proteázy a zvyšovať riziko myopatie, vrátane rhabdomyolýzy. Súbežné požívanie inhibítorov proteázy s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované. Ďalšie **inhibítory HMG-CoA reductázy** sa majú používať opatrne pretože tiež môžu interagovať s inhibítormi proteázy.

Pomocné látky: Perorálny prášok VIRACEPT obsahuje aspartám (E951) ako sladidlo. Aspartám je zdrojom fenylalanínu, a preto nie je vhodný pre jedincov s fenylketonúriou.

Perorálny prášok VIRACEPT obsahuje draslík.

Perorálny prášok VIRACEPT obsahuje tiež sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo nedostatočnosti sacharózy-izomaltózy nemajú užívať tento liek.

Ďalšie informácie o pomocných látkach, pozri časť 2 a 6.1.

Súbežné podávanie salmeterolu spolu s VIRACEPTom sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich so salmeterolom, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nelfinavir sa primárne metabolizuje prostredníctvom izoenzýmov CYP3A4 a CYP2C19 cytochrómu P450 (pozri časť 5.2). Nelfinavir je taktiež inhibítorom CYP3A4. Na základe údajov *in vitro* nie je pravdepodobné, že by nelfinavir v terapeutickej koncentrácii inhiboval iné izoformy cytochrómu P450.

Kombinácia s ďalšími liekmi: Pri súbežnom podaní VIRACEPTU s liečivami, ktoré sú induktormi alebo inhibítormi a/alebo substrátmi CYP3A4, sa odporúča postupovať s opatrnosťou uvedené kombinácie môžu vyžadovať úpravu dávkovania (pozri tiež časti 4.3 a 4.8).

Substráty CYP3A4: Súbežné podávanie s nasledujúcimi liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a ktoré majú úzke terapeutické okno, je kontraindikované: terfenadín, astemizol, cisaprid, amiodaron, chinidín, ergotamínové deriváty, pimozid, perorálny midazolam, triazolam, alfuzosín a sildenafil, keď sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (pozri časť 4.3).

Očakáva sa, že súbežné podávanie IP a sildenafilu výrazne zvýši koncentráciu sildenafilu a môže viesť k zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s užívaním sildenafilu, vrátane hypotenzie, zmien vo videní a priapizmu.

Pri iných substrátoch CYP3A4 môže byť potrebné znížiť dávkovanie alebo zvážiť použitie iných liekov (tabuľka 1).

Súčasné podávanie nelfinaviru s flutikazónpropionátom môže zvyšovať koncentráciu flutikazónpropionátu v plazme. Zvážte použitie iných liekov, ktoré nie sú metabolizované CYP3A4, ako napr. beklometazón.

Súčasné podávanie trazodónu a nelfinaviru môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu trazodónu a treba zvážiť nižšie dávkovanie trazodónu.

Súčasné podávanie nelfinaviru so simvastatínom alebo lovastatínom môže mať za následok významné zvýšenie plazmatických koncentrácií simvastatínu a lovastatínu a neodporúča sa (pozri časť 4.3).

Ďalšie **inhibítory HMG-CoA reductázy** sa majú používať opatrne pretože tiež môžu interagovať s inhibítormi proteázy.

Súbežné podávanie salmeterolu spolu s VIRACEPTom sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich so salmeterolom, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.

Pri súbežnom podávaní warfarínu a VIRACEPTu môže byť ovplyvnená koncentrácia warfarínu. Odporúča sa počas liečby VIRACEPTom, najmä na začiatku terapie, starostlivo monitorovať medzinárodný normalizačný pomer (INR).

Induktory metabolických enzýmov: Silné induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital a karbamazepín) môžu znížiť plazmatickú koncentráciu nelfinaviru a ich súčasné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podávaní iných liečiv indukujúcich CYP3A4 sa má postupovať opatrne.

Očakáva sa, že plazmatická koncentrácia midazolamu bude pri jeho perorálnom podaní významne vyššia, a preto sa nemá podávať súčasne s nelfinavirom. Súčasné podávanie parenterálneho midazolamu s nelfinavirom má prebiehať na jednotke intenzívnej starostlivosti, aby bolo zabezpečené

starostlivé klinické sledovanie. Je potrebné zvážiť úpravu dávkovania midazolamu, ak sa podáva viac než jedna dávka (tabuľka 1).

Inhibitory metabolických enzýmov: Pri súbežnom podávaní nelfinaviru s inhibítormi CYP2C19 (napr. flukonazol, fluoxetín, paroxetín, lansoprazol, imipramín, amitriptylín a diazepam) sa môže očakávať redukcia konverzie nelfinaviru na jeho hlavný aktívny metabolit M8 (terciárny butylhydroxynelfinavir) so súbežným zvýšením plazmatickej hladiny nelfinaviru (pozri časť 5.2). Obmedzené údaje z klinických štúdií zameraných na pacientov užívajúcich jeden alebo viac týchto liekov s nelfinavirom naznačujú, že klinicky významný účinok na bezpečnosť a účinnosť sa neočakáva. Avšak takýto účinok sa nedá vylúčiť.

Interakcie nelfinaviru s vybranými látkami, ktoré opisujú vplyv nelfinaviru na farmakokinetiku súbežne podanej látky a vplyv iných liekov na farmakokinetiku nelfinaviru, sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Interakcie s inými liekmi a odporúčania pre dávkovanie

Liek podľa terapeutick ^e oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
NIRT		
		Medzi nelfinavirom a anarógnymi nukleozidov sa nepozorovali klinicky významné interakcie. V súčasnosti nie sú žiadne dôkazy o nedostatočnej účinnosti zidovudínu na CNS, ktoré môžu súvisieť s miernym poklesom plazmatickej hladiny zidovudínu pri jeho súbežnom podaní s nelfinavirom. Vzhľadom na to, že sa odporúča podávanie didanozínu nalačno, VIRACEPT sa má podávať (s jedlom) jednu hodinu po podaní didanozínu alebo viac ako 2 hodiny pred podaním didanozínu.
Inhibitory proteas		
Ritonavir 500 mg jedna dávka (nelfinavir 750 mg TID 6 dní)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Ritonavir 500 mg BID, 3 dávky (nelfinavir 750 mg jedna dávka)	Koncentrácia ritonaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Ritonavir 100 mg alebo 200 mg BID (nelfinavir 1 250 mg BID podanie ráno)	Koncentrácia ritonaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 20 % Metabolit M8 AUC ↑ 74 %	Medzi nízkymi dávkami ritonaviru (buď 100 alebo 200 mg BID) nebol žiadny významný rozdiel, pokiaľ ide o účinky na AUC nelfinaviru a M8. Klinický význam týchto zistení nebol stanovený.
Ritonavir 100 mg alebo 200 mg BID (nelfinavir 1 250 mg BID podanie večer)	Koncentrácia ritonaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 39 % Metabolit M8 AUC ↑ 86 %	

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Indinavir 800 mg jedna dávka (nelfinavir 750 mg TID x 7 dní) Indinavir 800 mg Q8H x 7 dní (nelfinavir 750 mg jedna dávka)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir C _{max} ↔ Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená. Koncentrácia indinaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 83 %	Bezpečnosť kombinácie indinavir + nelfinavir nebola stanovená.
Sachinavir 1 200 mg jedna dávka (nelfinavir 750 mg TID x 4 dni) Sachinavir 1 200 mg TID (nelfinavir 750 mg jedna dávka)	Sachinavir AUC ↑ 392 % Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená. Koncentrácia sachinaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Nenukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRT)		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Delavirdín 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	Delavirdín AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Bezpečnosť kombinácie nebola stanovená; kombinácia sa neodporúča.
Nevirapín		Keď sa nevirapín podáva s nelfinavirom, nie je potrebná úprava dávkovania.
Protiinfekčné látky		
Rifabutín 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID) Rifabutín 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	Rifabutín AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 % Rifabutín AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Ak sa rifabutín podáva súbežne s nelfinavirom 750 mg TID alebo 1 250 mg BID, je nevyhnutné zníženie dávky rifabutínu na 150 mg QD. Ak sa rifabutín podáva súbežne s nelfinavirom 750 mg TID alebo 1 250 mg BID, je nevyhnutné zníženie dávky rifabutínu na 150 mg QD.
Rifampicín 600 mg QD x 7 dní (Nelfinavir 750 mg Q8H x 5-6 dní)	Koncentrácia rifampicínu nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Súbežné používanie rifampicínu s nelfinavirom je kontraindikované.

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Ketokonazol	Koncentrácia ketokonazolu nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Súbežné podanie nelfinaviru a silného inhibítora CYP3A, ketokonazolu, viedlo k zvýšeniu plazmatickej AUC nelfinaviru o 35 %. Zmeny koncentrácie nelfinaviru sa nepovažujú za klinicky významné a pri súbežnom podaní ketokonazolu a nelfinaviru nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Perorálne kontraceptíva		
17- α -etinylestradiol 35 μ g QD x 15 dní (Nelfinavir 750 mg Q8H x 7 dní)	Etinylestradiol AUC ↓ 47 % Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	Kontraceptíva s etinylestradiolom sa nemajú súbežne podávať s nelfinavirom. Majú sa zvážiť náhradné spôsoby antikoncepcie.
Noretindron 0,4 mg QD x 15 dní (Nelfinavir 750 mg Q8H x 7 dní)	Noretindron AUC ↓ 18 % Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	Kontraceptíva s noretindronom sa nemajú súbežne podávať s nelfinavirom. Majú sa zvážiť náhradné spôsoby antikoncepcie.
Inhibítory HMG-CoA reductázy (Statíny)		
		Keďže zvýšená koncentrácia inhibítorov HMG-CoA reductázy môže spôsobiť myopatiu vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liekov s nelfinavirom sa neodporúča.
Simvastatín alebo lovastatín (Nelfinavir 1 250 mg BID)	Simvastatín AUC ↑ 505 % Koncentrácia AUC ↔ nelfinaviru nebola stanovená.	Kombinácia simvastatínu alebo lovastatínu a nelfinaviru sa neodporúča (pozri kontraindikácie).
Atorvastatín 10 mg QD (Nelfinavir 1 250 mg BID)	Atorvastatín AUC ↑ 74 % Koncentrácia AUC nelfinaviru nebola stanovená.	Atorvastatín je menej závislý na CYP3A4, čo sa týka metabolizmu. Keď sa užíva s nelfinavirom, má sa podať najnižšia možná dávka atorvastatínu.
Pravastatín, fluvastatín, rosuvastatín		Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý od CYP3A4 a neočakávajú sa interakcie s nelfinavirom. Ak je indikovaná liečba inhibítorom HMG-CoA reductázy v kombinácii s nelfinavirom, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín. Rosuvastatín sa môže podávať s nelfinavirom avšak pacientov treba sledovať.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdiu)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antikonvulzíva		
Fenytoín 300 mg QD x 7 dní (Nelfinavir 1 250 mg BID x 14 dní)	Fenytoín AUC ↓ 29 % Voľný fenytoín ↓ 28 %	Pre nelfinavir sa neodporúča upraviť dávkovanie. Nelfinavir môže viesť k zníženej AUC fenytoínu, a preto sa má koncentrácia fenytoínu sledovať, keď sa používa súbežne s nelfinavirom.
Inhibítory protónovej pumpy		
Omeprazol 20 mg BID x 4 dni, podaný 30 minút pred nelfinavirom (Nelfinavir 1 250 mg BID x 4 dni)	Koncentrácia omeprazolu nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir Cmax ↓ 37 % Nelfinavir Cmin ↓ 39 % Metabolit M8 AUC ↓ 92 % Metabolit M8 Cmax ↓ 89 % Metabolit M8 Cmin ↓ 75 %	Omeprazol sa nemá súbežne podávať s nelfinavirom. Absorbpcia nelfinaviru môže byť znížená za okolností, kde pH žalúdka je zvýšené bez ohľadu na príjem. Súbežné podanie nelfinaviru s omeprazolom môže viesť k strate virologickej odpovede, a preto je súbežné používanie kontraindikované. Odporúča sa postupovať s opatrnosťou, keď sa nelfinavir podáva súbežne s inými inhibítormi protónovej pumpy.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek podľa terapeutick ^e oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdiu)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Sedatíva/Anxiolytiká		
Midazolam	Neuskutočnila sa žiadna interakčná štúdia lieku pre súbežné podanie nelfinaviru s benzodiazepínmi.	Midazolam je značne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie midazolamu s nelfinavirom môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácie týchto benzodiazepínov. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa predpokladá, že koncentrácia midazolamu v plazme bude signifikantne vyššia, keď sa midazolam podáva perorálne. Preto sa nelfinavir nemá súbežne podávať s perorálnym midazolamom. Ak sa nelfinavir podáva súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zdravotníckom zariadení, kde sa zaisťujú dôkladné klinické monitorovanie a náležitá lekárska starostlivosť v prípade respiračnej tiesne a/alebo pretrvávania sedatívneho účinku. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, obzvlášť ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.
Antagonisty H1-receptorov, agonisty 5-HT		
Terfenadín, astemizol, cisaprid	Nelfinavir zvyšuje plazmatickú koncentráciu terfenadínu. Podobné interakcie sú pravdepodobné s astemizolom a cisapridom.	Nelfinavir sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom kvôli možnému vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich srdcových arytmií.
Antagonisty receptora endotelínu		
Bosentan	Neboli skúmané. Súbežné užívanie bosentanu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny bosentanu.	Pri súbežnom podávaní s nelfinavirom sa má u pacienta sledovať znášanlivosť bosentanu.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Analgetiká		
Metadón 80 mg ± 21 mg QD > 1 mesiac (Nelfinavir 1 250 mg BID x 8 dní)	Metadón AUC ↓ 47 %	U žiadneho z jedincov v tejto štúdií sa nepozorovali abstinenčné príznaky; avšak v dôsledku farmakokinetických zmien sa má očakávať, že u niektorých pacientov, ktorí dostali túto kombináciu, sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky a môže byť potrebné zvýšenie dávky metadónu. AUC metadónu sa môže znížiť, keď sa súbežne podáva s nelfinavirom, preto môže byť potrebné zvýšiť dávku metadónu počas súbežného používania s nelfinavirom.
Inhalačný/nazálny steroid		
Flutikazón	↑ Flutikazón	Súčasné podávanie flutikazónpropionátu a VIRACEPTU môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu flutikazónpropionátu. Používajte opatrne. Zvážte použitie liekov alternatívnych k flutikazónpropionátu, ktoré nie sú metabolizované CYP3A4, ako napr. beklometazón, zvlášť pri dlhodobom podávaní.
Antidepresíva		
Trazodón	↑ Trazodón	Súčasné podávanie trazodónu a VIRACEPTU môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu trazodónu. Kombináciu je potrebné používať opatrne a treba zvážiť nižšiu dávku trazodónu.
Inhibítory PDE-5 na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH)		
Tadalafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie tadalafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny tadalafilu.	Súbežné podanie tadalafilu na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie s VIRACEPTOM sa neodporúča.
Sildenafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie sildenafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny sildenafilu.	Sildenafil je kontraindikovaný v kombinácii s VIRACEPTOM (pozri kontraindikácie).

Liek podľa terapeutick ^e oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Inhibítory PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie (ED)		
Tadalafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie tadalafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny tadalafilu.	Dodržiavajte zvýšený monitoring nežiaducich účinkov, vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu.
Sildenafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie sildenafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny sildenafilu.	Sildenafil sa odporúča v úvodnej dávke neprevyšujúcej 25 mg za 48 hodín. Dodržiavajte zvýšený monitoring nežiaducich účinkov, vzhľadom na zvýšenú expozíciu sildenafilu.
Vardenafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie vardenafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny vardenafilu.	Dodržiavajte zvýšený monitoring nežiaducich účinkov, vzhľadom na zvýšenú expozíciu vardenafilu.
Liek proti dne		
Kolchicín	Neboli skúmané. Súbežné užívanie kolchicínu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny kolchicínu.	V prípade, že sa vyžaduje liečba nelfinavirom u pacientov s normálnou funkciou obličiek a pečene, odporúča sa zníženie dávky kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom. Pacientom s poškodením obličiek alebo pečene sa nemá podávať kolchicín s nelfinavirom (pozri časť 4.4).
Rastlinné prípravky		
<i>Lubovník bodkovaný</i>	Plazmatická hladina nelfinaviru môže byť znížená pri súbežnom podávaní rastlinných prípravkov, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>). To sa deje v dôsledku indukcie enzýmov, ktoré metabolizujú liek, a/alebo transportných proteínov ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný, sa nesmú používať súbežne s nelfinavirom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, má ho prestať užívať, má sa skontrolovať hladina vírusov a ak je to možné aj hladina nelfinaviru. Keď sa prestane užívať ľubovník bodkovaný, hladina nelfinaviru sa môže zvýšiť a môže byť potrebná úprava dávkovania nelfinaviru. Indukčný účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby.

↑ Indikuje zvýšenie, ↓ indikuje zníženie, ↔ indikuje minimálnu zmenu (< 10 %)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa pri podávaní dávok vedúcich k systémovému zaťaženiu porovnateľnému s podávaním klinických dávok nezistili žiadne nežiaduce reakcie, ktoré by

mali súvislosť s touto liečbou. Klinické skúsenosti u gravidných žien nie sú dostatočné. VIRACEPT sa má v priebehu gravidity podávať len, ak očakávaný prínos liečby preváži možné riziko pre plod.

S cieľom zabrániť prenosu HIV sa odporúča, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti. Výsledky štúdií s dojčiacimi potkanmi preukázali vylučovanie nelfinaviru do materského mlieka. Údaje o vylučovaní nelfinaviru do materského mlieka u ľudí nie sú dostupné. Matky musia byť poučené o prerušení dojčenia, ak užívajú VIRACEPT.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VIRACEPT nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť VIRACEPTU 250 mg tablety sa sledovala v kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 1 300 pacientov. Väčšina pacientov v týchto štúdiách dostávala 750 mg TID v rámci monoterapie, alebo kombinácie s analógmi nukleozidov, alebo 1 250 mg BID v kombinácii s analógmi nukleozidov. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti s najmenšou možnou súvislosťou s nelfinavirom (t.j. nežiaduce reakcie): hnačka, nevoľnosť a vyrážka. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií s nelfinavirom

Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách sú zosumarizované v tabuľke 2. Zoznam tiež obsahuje výrazné laboratórne odchýlky, ktoré sa pozorovali s nelfinavirom (v 48. týždni).

Tabuľka 2: Výskyt nežiaducich reakcií a výrazných laboratórnych odchýlok zo štúdií fázy II a fázy III. (Veľmi časté ($\geq 10\%$); časté ($\geq 1\%$ a $< 10\%$))

Orgánové systémy Frekvencia reakcie	Nežiaduce reakcie	
	Stupne 3&4	Všetky stupne
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Veľmi časté Časté		Hnačka Nevoľnosť, plynatosť,
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté		Vyrážka
Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Časté		Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, neutropénia, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, znížený počet neutrofilov

Deti a novorodenci:

Celkovo približne 400 pacientov dostalo nelfinavir v pediatrických liečebných štúdiách (štúdie 524, 556, PACTG 377/725 a PENTA-7) počas 96 týždňov. Počas pediatrických klinických štúdií bol profil nežiaducich účinkov podobný profilu u dospelých. Hnačka bola najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou u detí. Neutropénia/leukopénia bola najčastejšie pozorovanou laboratórnou odchýlkou. Počas týchto štúdií prerušilo liečbu menej ako 13 % pacientov z celkového počtu kvôli nežiaducim udalostiam.

Postmarketingové skúsenosti s nelfinavirom

Nižšie sú zosumarizované závažné a nezávažné nežiaduce reakcie z postmarketingových spontánnych hlásení (kde sa nelfinavir užíval ako jediný inhibítor proteáz alebo v kombinácii s ďalšou antiretrovírusovou liečbou), ktoré nie sú predtým spomenuté v časti 4.8, a u ktorých nie je možné

vyklúčiť ako príčinu súvislosť s nelfinavirom. Pretože tieto údaje sú zo systému spontánnych hlásení, frekvencia nežiaducich reakcií nie je potvrdená.

Poruchy imunitného systému:

Menej časté ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): precitlivosť vrátane bronchospazmu, horúčky, svrbenia, tvárového edému a makulopapulárnej vyrážky alebo bulóznej dermatitídy.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Menej časté – zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Kombinovaná antiretrovírusová liečba je spojená s redistribúciou telesného tuku (získaná lipodystrofia) u HIV-pacientov, vrátane straty periférneho a tvárového podkožného tuku, zväčšenia intraabdominálneho a viscerálneho tuku, hypertrofie prsníkov a ukladania tuku v dorzocervikálnej oblasti (lipohypertrofia, „býčia šija“).

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nový vznik diabetes mellitus alebo zhoršenie existujúceho diabetes mellitus.

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu:

Menej časté ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vracanie, pankreatitída/zvýšenie amylázy v krvi.

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): abdominálna distenzia.

Ochorenia pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitída, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a žltacka, keď sa nelfinavir používa v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Zvýšená kreatínínfosfokináza v krvi, myalgia, myozitída a rabdomyolýza boli hlásené pri podávaní IP, obzvlášť pri súbežnom podávaní s analógmi nukleozidov.

Cievne poruchy:

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): zvýšené spontánne krvácanie u pacientov s hemofiiliou.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé ($\leq 0,01\%$) vrátane ojedinelých prípadov: multiformný erytém.

Pediatrická populácia:

Z postmarketingových skúseností boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky a sú uvedené nižšie. Keďže tieto údaje pochádzajú zo systému spontánnych hlásení, frekvencia nežiaducich účinkov nie je známa: hypertriglyceridémia, anémia, zvýšená hladina kyseliny mliečnej v krvi a pneumónia.

Prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

Kombinovaná antiretrovírusová liečba je spojená s metabolickými odchýlkami, ako zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia. Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s akútnym predávkovaním VIRACEPTom u ľudí sú obmedzené. Pri predávkovaní nelfinavirom neexistuje špecifické antidotum. Eliminácia nevstrebaneho nelfinaviru sa má v indikovanom prípade dosiahnuť vracaním alebo výplachom žalúdka. Taktiež sa môže podať aktívne uhlie s cieľom odstrániť nevstrebajúci nelfinavir. Nelfinavir sa značne viaže na bielkoviny, a preto nie je pravdepodobné, že by ho bolo možné z krvi odstrániť dialýzou.

Predávkovanie nelfinavirom môže byť teoreticky spojené s predĺžením QT-intervalu na EKG (pozri tiež časť 5.3). Predávkovaní pacienti sa majú sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo pôsobiaca antivírusová látka, ATC kód: J05AE04.

Mechanizmus účinku: HIV proteáza je enzým potrebný k proteolytickému rozštiepeniu prekurzorov vírusových polyproteínov na jednotlivé proteíny, ktoré sa nachádzajú v infekčnom HIV. Rozštiepenie vírusových polyproteínov je potrebné na dozrievanie infekčného vírusu. Nelfinavir sa reverzibilne viaže na aktívne miesto HIV proteázy a zabraňuje rozštiepeniu polyproteínov, čo vedie k vytvoreniu nezrelých, neinfekčných vírusových častíc.

Antivírusová účinnosť in vitro: antivírusová účinnosť nelfinaviru *in vitro* sa dokázala proti akútnej a chronickej infekcii HIV na líniiach lymfoblastových buniek, lymfocytoch periférnej krvi a monocytoch/makrofágoch. Nelfinavir je účinný proti širokej škále laboratórnych kmeňov a klinických izolátov kmeňa ROD HIV-1 a HIV-2. EC₉₅ (95 % efektívna koncentrácia) nelfinaviru sa nachádza v rozsahu 7 až 111 nM (priemerne 58 nM). Po podaní nelfinaviru v kombinácii s inhibítormi reverznej transkriptázy - zidovudínom (ZDV), lamivudínom (3TC), didanozínom (ddl), zalcitabínom (ddC) a stavudínom (d4T) sa dokázali aditívne až synergické účinky proti HIV bez sprievodného zvýšenia cytotoxicity.

Rezistencia: Môže sa vyskytnúť vyhnutie sa vírusu nelfinavirom pomocou vírusových mutácií proteázy na pozíciách 30, 88 a 90 aminokyseliny.

In vitro: *In vitro* sa získali izoláty HIV so zníženou citlivosťou na nelfinavir. HIV izoláty od vybraných pacientov liečených nelfinavirom samotným alebo v kombinácii s inhibítormi reverznej transkriptázy boli monitorované vzhľadom na fenotypové (n = 19) a genotypové (n = 195, 157 z nich bolo vyhodnotiteľných) zmeny v klinických štúdiách počas 2 až 82 týždňov. Bola detekovaná jedna alebo viac mutácií vírusovej proteázy na pozíciách aminokyseliny 30, 35, 36, 46, 71, 77 a 88 u > 10 % pacientov s vyhodnotiteľnými izolátmi. Z 19 pacientov, u ktorých boli vykonané fenotypové a genotypové analýzy klinických izolátov, u 9 izolátov pacientov sa dokázala znížená citlivosť (5- až 93-násobná) na nelfinavir *in vitro*. Izoláty od všetkých 9 pacientov obsahovali jednu alebo viac mutácií v géne vírusovej proteázy. Ukázalo sa, že 30. pozícia na aminokyseline je najčastejším miestom mutácie.

Skrížená rezistencia in vitro: HIV izoláty získané od 5 pacientov počas liečby nelfinavirom ukázali 5- až 93-násobný pokles citlivosti nelfinaviru *in vitro* v porovnaní s párovými izolátmi vo východiskovom bode, ale nedokázal sa zhodný pokles citlivosti na indinavir, ritonavir, sachinavir alebo amprenavir *in vitro*. Naopak, po liečbe ritonavírom 6 zo 7 klinických izolátov so zníženou citlivosťou ritonaviru (8- až 113-násobnou) *in vitro* v porovnaní s východiskovým bodom tiež prejavilo zníženú citlivosť na nelfinavir *in vitro* (5- až 40-násobnú). HIV izolát získaný od pacienta liečeného sachinavirom dokázal zníženú citlivosť na sachinavir (7-násobnú), ale nedokázal zhodný pokles citlivosti na nelfinavir. Skrížená rezistencia medzi nelfinavirom a inhibítormi reverznej transkriptázy je nepravdepodobná pre rôzne enzymatické ciele. Klinické izoláty (n = 5) so zníženou citlivosťou na zidovudín, lamivudín alebo nevirapín ostávajú úplne citlivé na nelfinavir *in vitro*.

In vivo: Celkový výskyt mutácie D30N vo vírusovej proteáze vyhodnotiteľných izolátov (n = 157) od pacientov užívajúcich nelfinavir v monoterapii alebo v kombinácii so zidovudínom a lamivudínom alebo stavudínom bol 54,8 %. Celkový výskyt ďalších mutácií spojených s primárnou rezistenciou IP bol 9,6 % pre substitúciu L90M, zatiaľ čo substitúcie na pozíciách 48, 82 a 84 neboli pozorované.

Klinické farmakodynamické údaje: liečba nelfinavirom v monoterapii alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami znižuje počet vírusových častíc a zvyšuje počet CD4 buniek u HIV-1 séropozitívnych pacientov. Pokles HIV RNA pozorovaný počas monoterapie nelfinavirom bol menej zreteľný a mal kratšie trvanie. Účinok nelfinaviru (v monoterapii alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na biologické ukazovatele aktivity ochorenia, počet CD4 buniek a RNA vírusu, sa prehodnotil v niekoľkých štúdiách u HIV-1 infikovaných pacientov.

Účinnosť užívania VIRACEPTu 250 mg tablety v režime BID bola vyhodnotená v porovnaní s režimom TID hlavne u pacientov, ktorí predtým neboli liečení inhibítormi proteázy. V randomizovanej otvorenej štúdii sa porovnávala supresia HIV RNA nelfinavirom v dávke 1 250 mg BID oproti nelfinaviru 750 mg TID u pacientov, ktorí predtým neboli liečení inhibítormi proteázy, a ktorí tiež užívali stavudín (30 - 40 mg BID) a lamivudín (150 mg BID).

Pomer pacientov s HIV RNA pod LOQ (citlivé a ultracitlivé testy) v 48. týždni				
Test	Analýza	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	95 % IS
Citlivý	Pozorované údaje	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)
Ultracitlivý	Pozorované údaje	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 = Posledné aktualizované pozorovanie

ITT = Intencia liečiť

NC = F: neúplné = zlyhania

BID režim viedol k štatisticky významne vyššej vrcholnej plazmatickej hladine nelfinaviru oproti režimu TID. V ostatných farmakokinetických parametroch sa pozorovali malé, štatisticky nevýznamné rozdiely, pričom ani jeden režim neprevyšoval ten druhý. Hoci štúdia 542 nedokázala žiadne štatisticky významné rozdiely medzi týmito dvomi režimami vzhľadom na účinnosť u populácie pacientov, ktorá prevažne nebola liečená antiretrovírusovými liekmi, význam týchto zistení pre pacientov, ktorí majú skúsenosti s antiretrovírusovou liečbou, nie je známy.

V štúdii s 297 HIV-1 séropozitívnymi pacientmi užívajúcimi zidovudín a lamivudín spolu s nelfinavirom (2 rozdielne dávky) alebo zidovudín a lamivudín v monoterapii bol priemerný počet CD4 buniek vo východiskovom bode 288 buniek/mm³ a priemerná plazmatická hladina HIV RNA vo východiskovom bode bola 5,21 log¹⁰ kópií/ml (160 394 kópií/ml). V 24. týždni s použitím testu PCR (< 400 kópií/ml) priemerný pokles HIV RNA v plazme pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s nelfinavirom 750 mg TID bol 2,33 log¹⁰ v porovnaní s 1,34 log¹⁰ u pacientov užívajúcich zidovudín a lamivudín v monoterapii. V 24. týždni bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých plazmatická hladina HIV RNA klesla pod hranicu stanovenia (< 400 kópií/ml), 81 % v skupine liečenej kombináciou nelfinaviru 750 mg TID, zidovudínu a lamivudínu a 8 % v skupine liečenej kombináciou zidovudín a lamivudín. V 24. týždni sa priemerný počet CD4 buniek zvýšil o 150 buniek/mm³ v skupine liečenej nelfinavirom 750 mg TID so zidovudínom a lamivudínom a o 95 buniek/mm³ v skupine liečenej zidovudínom a lamivudínom. Približne 75 % pacientov liečených nelfinavirom 750 mg TID v kombinácii so zidovudínom a lamivudínom zostalo v 48. týždni pod hranicou stanovenia (< 400 kópií/ml); priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek v uvedenej skupine bolo v 48. týždni 198 buniek/mm³.

V skupinách s režimom TID a BID sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v bezpečnosti alebo tolerovateľnosti pri rovnakom pomere pacientov v každej skupine, u ktorých sa prejavili nežiaduce udalosti akejkolvek intenzity, bez ohľadu na vzťah k liečbe.

Plazmatická hladina niektorých HIV-1 inhibítorov proteáz, ktoré sú prevažne metabolizované enzýmom CYP3A4, sa môže zvýšiť súbežným podaním nízkej dávky ritonaviru, ktorý je inhibítorom tohto metabolizmu. Vzorová liečba pre niekoľko inhibítorov proteáz, ktoré sú predmetom tejto interakcie, si vyžaduje súbežné podanie nízkej dávky ritonaviru ("posilnenie") na zvýšenie plazmatickej hladiny a optimalizáciu antivírusovej účinnosti. Plazmatická hladina nelfinaviru, ktorý je

metabolizovaný prevažne pomocou CYP2C19 a len čiastočne pomocou CYP3A4, sa veľmi nezvyšuje súbežným podaním ritonaviru, a preto nelfinavir nevyžaduje súbežné podávanie s nízkou dávkou ritonaviru. Dve štúdie porovnali bezpečnosť a účinnosť nelfinaviru (samotného) s ritonavírom posilneným inhibítormi proteáz, každé v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou.

Štúdia M98-863 je randomizovaná, dvojitozaslepená klinická štúdia 653 pacientov bez predchádzajúcej liečby antiretrovírikami, v ktorej sa sledovalo podávanie lopinavir/ritonaviru (400/100 mg BID n=326) v porovnaní s nelfinavirom (750 mg TID n=327), každé v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) a stavudínom (40 mg dvakrát denne). Priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA bola 4,98 log¹⁰ kópií/ml v liečebnej skupine s nelfinavirom a 5,01 log¹⁰ kópií/ml v skupine s lopinavir/ritonavírom. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ buniek bola 232 buniek/mm³ v oboch skupinách. V 48. týždni 63 % pacientov liečených nelfinavirom a 75 % pacientov liečených lopinavir/ritonavírom malo HIV-1 RNA < 400 kópií/ml, zatiaľ čo 52 % pacientov liečených nelfinavirom a 67 % pacientov liečených lopinavir/ritonavírom malo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (intencia liečiť, neprítomnosť = zlyhanie). Priemerné zvýšenie oproti východiskovej hodnote v počte CD4+ buniek v 48. týždni bolo 195 buniek/mm³ v skupine s nelfinavirom a 207 buniek/mm³ v skupine s lopinavir/ritonavírom. Počas 48-týždňovej liečby štatisticky významne väčšie percento pacientov liečených lopinavir/ritonavírom malo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s pacientmi liečenými nelfinavirom.

Štúdia APV3002 je randomizovaná, otvorená klinická štúdia 649 pacientov v pokročilom štádiu HIV-ochorenia, bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, v ktorej sa sledovalo podávanie fosamprenavir/ritonaviru (1 400 mg/200 mg QD n=322) v porovnaní s nelfinavirom (1 250 mg BID n=327), každé v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) a abakavirom (300 mg dvakrát denne). V oboch liečebných skupinách bola priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA 4,8 log¹⁰ kópií/ml. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ buniek bola 177x10⁶ buniek/l pre skupinu s nelfinavirom a 166x10⁶ buniek/l pre skupinu s fosamprenavir/ritonavírom. V 48. týždni „non-inferiority“ ukázalo, že 68 % pacientov v skupine liečenej nelfinavirom a 69 % pacientov liečených fosamprenavir/ritonavírom malo plazmatickú HIV-1 RNA < 400 kópií/ml, zatiaľ čo 53 % s nelfinavirom a 55 % pacientov s fosamprenavir/ritonavírom malo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (intencia liečiť, spontánna reakcia/ukončenie = zlyhanie). Priemerné zvýšenie východiskovej hodnoty počtu CD4+ buniek po 48. týždni bolo 207 buniek/mm³ v skupine s nelfinavirom a 203 buniek/mm³ v skupine fosamprenavir/ritonavir. Virologické zlyhanie bolo väčšie v skupine s nelfinavirom (17 %) ako v skupine fosamprenavir/ritonavir (10 %). Liečba vznikajúcej NRTI rezistencie bola významne menej častá v skupine fosamprenavir/ritonavir v porovnaní s nelfinavirom (13 % oproti 57 %; p<0,001).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti nelfinaviru sa prehodnotili u zdravých dobrovoľníkov a pacientov infikovaných HIV. Medzi zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi infikovanými HIV sa nepozorovali podstatné rozdiely.

Absorbácia: po podaní jednej alebo viacerých perorálnych dávok 500 až 750 mg (dve až tri 250 mg tablety) jedlom sa maximálne plazmatické koncentrácie nelfinaviru dosiahli po 2 až 4 hodinách.

Po viacerých 750 mg dávkach podávaných každých 8 hodín po dobu 28 dní (rovnovážny stav) boli priemerné hodnoty maximálnych plazmatických koncentrácií (C_{max}) 3 - 4 µg/ml a hodnoty plazmatických koncentrácií pred podaním nasledujúcej dávky (minimálne) boli 1 - 3 µg/ml. Po podaní jednej dávky sa pozorovalo vyššie zvýšenie plazmatickej koncentrácie nelfinaviru, než by zodpovedalo veľkosti dávky; avšak pri podávaní viacnásobných dávok sa tento účinok nepozoroval.

Farmakokinetická štúdia na HIV-pozitívnych pacientoch porovnávala viacnásobné dávky 1 250 mg dvakrát denne (BID) s viacnásobnými dávkami 750 mg trikrát denne (TID) počas 28 dní. Pacienti užívajúci VIRACEPT BID (n = 10) dosiahli C_{max} nelfinaviru 4,0 ± 0,8 µg/ml a minimálna koncentrácia ráno bola 2,2 ± 1,3 µg/ml a večer 0,7 ± 0,4 µg/ml. Pacienti užívajúci VIRACEPT TID (n = 11) dosiahli maximálnu plazmatickú koncentráciu nelfinaviru (C_{max}) 3,0 ± 1,6 µg/ml a minimálna

koncentrácia ráno bola $1,4 \pm 0,6$ $\mu\text{g/ml}$ a večer $1,0 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$. Rozdiel medzi minimálnymi koncentraciami ráno a popoludní alebo večer pre režimy TID a BID sa pozoroval aj u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol liek podávaný presne v 8- alebo 12-hodinových intervaloch.

Farmakokinetika nelfinaviru je pri režimoch BID a TID podobná. U pacientov AUC_{0-24} nelfinaviru pri podávaní 1 250 mg BID bola $52,8 \pm 15,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n = 10$) a pri podávaní 750 mg TID bola $43,6 \pm 17,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n = 11$). Najnižšie expozície lieku ostávajú najmenej dvadsaťnásobne vyššie ako priemerné IC_{95} počas celého dávkovacieho intervalu pre oba režimy. Klinický význam meraní intenzity lieku *in vitro* a klinický výsledok neboli stanovené. Po podaní jednej dávky sa pozorovalo vyššie zvýšenie plazmatickej koncentrácie nelfinaviru, než by zodpovedalo veľkosti dávky; avšak pri podávaní viacnásobných dávok sa tento účinok nepozoroval.

Absolútna biologická dostupnosť VIRACEPTU nebola stanovená.

Vplyv jedla na perorálnu absorpciu

Príjem potravy zvyšuje expozíciu nelfinaviru a znižuje jeho farmakokinetickú variabilitu v porovnaní so stavom nalačno. V jednej klinickej štúdií dostali zdraví dobrovoľníci jednorazovú dávku 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety) nalačno alebo po nasýtení (tri jedlá s rozličným kalorickým obsahom a obsahom tukov). V druhej štúdií dostali zdraví dobrovoľníci jednorazovú dávku 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety) nalačno alebo po nasýtení (dve jedlá s rozličným obsahom tukov). Výsledky z týchto dvoch štúdií sú zhrnuté nižšie.

Zvýšenie AUC , C_{max} a T_{max} nelfinaviru v stave po nasýtení v porovnaní so stavom nalačno po podaní 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety)

Počet kcal	% tukov	Počet dobrovoľníkov	Násobok zvýšenia AUC	Násobok zvýšenia C_{max}	Zvýšenie T_{max} (hod.)
125	20	$n = 21$	2,2	2,0	1,00
500	20	$n = 22$	3,1	2,3	2,00
1 000	50	$n = 23$	5,2	3,3	2,00

Zvýšenie AUC , C_{max} a T_{max} nelfinaviru v stave po nasýtení jedlom s nízkym obsahom tukov (20 %) oproti jedlu s vysokým obsahom tukov (50 %) v porovnaní so stavom nalačno po podaní 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety)

Počet kcal	% tukov	Počet dobrovoľníkov	Násobok zvýšenia AUC	Násobok zvýšenia C_{max}	Zvýšenie T_{max} (hod.)
500	20	$n = 22$	3,1	2,5	1,8
500	50	$n = 22$	5,1	3,8	2,1

Expozícia nelfinaviru sa zvyšuje so zvyšujúcim sa počtom kalórií alebo zvyšujúcim sa obsahom tukov v potrave prijatej s VIRACEPTOM.

Distribúcia: Nelfinavir sa v sére značne viaže na bielkoviny (≥ 98 %). Odhadovaný distribučný objem u zdravých ľudí je 2 – 7 l/kg, ktorý prevyšuje objem celkovej telesnej vody, a poukazuje na výraznú distribúciu nelfinaviru do tkanív.

Metabolizmus: *In vitro* štúdie dokazujú mnohopočetné izofomy cytochrómu P-450 vrátane CYP3A, CYP2C19/C9 a CYP2D6, ktoré sú zodpovedné za metabolizmus nelfinaviru. V plazme sa zistili jeden hlavný a niekoľko vedľajších oxidačných metabolitov. Hlavný oxidačný metabolit M8 (*terciárny butylhydroxynelfinavir*) má *in vitro* antivírusovú aktivitu, ktorá sa rovná pôvodnému lieku a jeho tvorba je katalyzovaná polymorfným cytochrómom CYP2C19. Zdá sa, že ďalšia degradácia M8 je katalyzovaná pomocou CYP3A4. U jedincov s normálnou aktivitou CYP2C19 sú plazmatické hladiny tohto metabolitu približne 25 % celkovej plazmatickej koncentrácie zodpovedajúcej nelfinaviru. Očakáva sa, že u jedincov so zníženým metabolizmom CYP2C19 alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávajú silné inhibítory CYP2C19 (pozri časť 4.5) budú plazmatické hladiny nelfinaviru zvýšené, zatiaľ čo hladiny *terciárneho butylhydroxynelfinaviru* budú zanedbateľné alebo nemerateľné.

Eliminácia: odhadovaný klírens po perorálnom podaní jednej dávky (24 - 33 l/h) a viacnásobných dávok (26 - 61 l/h) poukazuje na to, že nelfinavir má priemernú až vysokú biologickú dostupnosť v pečeni. Terminálny plazmatický polčas je za normálnych okolností v rozpätí 3,5 až 5 hodín. Väčšina (87 %) perorálnej 750 mg dávky obsahujúcej ¹⁴C-nelfinavir sa zachytila v stolici; celková rádioaktivita stolice pozostávala z rádioaktivity nelfinaviru (22 %) a rádioaktivity mnohých oxidačných metabolitov (78 %). Len 1 - 2 % dávky sa zachytili v moči a ich hlavnou zložkou bol nemetabolizovaný nelfinavir.

Farmakokinetika v osobitých skupinách populácie:

Deti:

Klírens po podaní perorálnej dávky nelfinaviru je u detí vo veku 2 až 13 rokov približne 2- až 3-krát vyšší ako u dospelých s výraznými interindividuálnymi rozdielmi. Po podaní perorálneho prášku alebo tabliet VIRACEPTU s jedlom v dávke približne 25 – 30 mg/kg TID sa dosahujú rovnovážne plazmatické koncentrácie podobné koncentráciám, aké sa dosiahli u dospelých pacientov, ktorí užívajú dávku 750 mg TID.

Farmakokinetika nelfinaviru sa skúmala v 5 štúdiách s účasťou pediatrických pacientov od narodenia do veku 13 rokov. Pacienti dostávali VIRACEPT buď trikrát denne alebo dvakrát denne s potravou alebo hlavným jedlom. Režim dávkovania a súvisiace hodnoty AUC₂₄ sú zhrnuté nižšie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Súhrn AUC₂₄ nelfinaviru v rovnovážnom stave v pediatrických štúdiách

Protokol č.	Režim dávkovania ¹	N ²	Vek	Príjem potravy s Viraceptom	AUC ₂₄ (mg.h/l) aritmetická stredná hodnota ± SD
AG1343-524	20 (19 - 28) mg/kg TID	14	2 - 13 rokov	prášok s mliekom, detskou výživou, kašou alebo vodou ako súčasť ľahkého jedla, alebo tableta užitá s ľahkým jedlom	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48 - 60) mg/kg BID	6	3 - 11 rokov	s jedlom	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34 - 43) mg/kg TID	4	2 - 9 mesiacov	s mliekom	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55 - 83) mg/kg BID	12	2 - 9 mesiacov	s mliekom	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14 - 56) mg/kg BID	10	6 týždňov	prášok s vodou, mliekom, detskou výživou, sójovou detskou výživou, sójovým mliekom alebo výživovými doplnkami	44,1 ± 27,4
			1 týždeň	45,8 ± 32,1	

¹ Dávka určená protokolom (skutočný rozsah dávkovania)

² N: počet jedincov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť farmakokinetické výsledky

Hodnoty údolnej koncentrácie (C_{trough}) nie sú v tabuľke uvedené, pretože nie sú k dispozícii zo všetkých štúdií.

Farmakokinetické údaje sú taktiež k dispozícii od 86 pacientov (vo veku od 2 do 12 rokov), ktorí dostávali VIRACEPT v dávke 25 – 35 mg/kg TID v štúdiu AG1343-556. Farmakokinetické údaje zo štúdie AG1343-556 boli variabilnejšie než údaje z iných štúdií, ktoré sa uskutočnili s pediatrickou populáciou; 95 %-ný interval spoľahlivosti pre AUC₂₄ bol 9 až 121 mg.hr/l.

Vo všeobecnosti je použitie VIRACEPTU v pediatrickej populácii spojené s vysoko variabilnou expozíciou lieku. Príčina tejto vysokej variability nie je známa, avšak môže byť podmienená inkonzistentným príjmom potravy u pediatrických pacientov.

Starší pacienti:

Nie sú dostupné žiadne údaje o starších pacientoch.

Poškodenie funkcie pečene:

Farmakokinetika nelfinaviru po opakovanom dávkovaní sa u HIV pozitívnych pacientov s insuficienciou pečene neskúmala.

Farmakokinetika nelfinaviru po jednej dávke 750 mg sa skúmala u pacientov s poškodením funkcie pečene a u zdravých dobrovoľníkov. V skupinách pacientov s poškodením funkcie pečene (Child-Turcotte triedy A až C) sa pozorovalo 49 % - 69 % zvýšenie AUC nelfinaviru v porovnaní so skupinou zdravých dobrovoľníkov. Na základe výsledkov tejto štúdie nemôžu byť poskytnuté

špecifické odporúčania pre dávkovanie nelfinaviru. V druhej štúdií sa hodnotila farmakokinetika nelfinaviru v rovnovážnom stave (v dávke 1 250 mg dvakrát denne počas 2 týždňov) u HIV-séronegatívnych jedincov s miernym poškodením funkcie pečene (Child-Pugh triedy A; n = 6) alebo so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh triedy B; n = 6). V porovnaní s kontrolnou skupinou jedincov so zdravou funkciou pečene sa hodnoty AUC a C_{max} nelfinaviru významne nelíšili u jedincov s miernym poškodením funkcie pečene, avšak boli zvýšené o 62 % a 22 % (v uvedenom poradí) u jedincov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Počas štúdií *in vitro* draslíkové kanály v klonovaných ľudských srdcových bunkách (hERG) boli inhibované vysokými koncentráciami nelfinaviru a jeho aktívnym metabolitom M8. Draslíkové kanály hERG boli inhibované v 20 % nelfinavirom, ktorého koncentrácie sú približne 4- až 5-násobne vyššie a koncentráciami M8, ktoré sú približne 70-násobne vyššie ako priemerné voľné terapeutické hladiny u ľudí. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky naznačujúce predĺženie QT-intervalu na EKG pri podobných dávkach u psov alebo v izolovanom srdcovom tkanive. Klinický význam týchto údajov *in vitro* nie je známy. Avšak na základe údajov o liekoch, ktoré predlžujú QT-interval, blokovanie draslíkových kanálov hERG o > 20 % môže byť klinicky významné. Preto sa má v prípadoch predávkovania (pozri časť 4.9) zvážiť možnosť predĺženia QT-intervalu.

Akútna a chronická toxicita: štúdie zamerané na akútnu a chronickú toxicitu po perorálnom podaní sa uskutočnili u myši (500 mg/kg/deň), potkanov (až do 1 000 mg/kg/deň) a opíc (až do 800 mg/kg/deň). U potkanov sa zistila zvýšená hmotnosť pečene a hypertrofia folikulárnych buniek štítnej žľazy, ktorá bola závislá od dávky. U opíc sa pozoroval úbytok telesnej hmotnosti a celkový fyzický úpadok spolu so všeobecnými znakmi toxického účinku na gastrointestinálny trakt.

Mutagenita: štúdie *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktiváciou alebo bez metabolickej aktivácie preukázali, že nelfinavir nemá mutagénny alebo genotoxický účinok.

Karcinogenita: V štúdií karcinogenity u myši a potkanov bol v trvaní dvoch rokov perorálne podávaný nelfinavirmesilát. U myši podanie do 1 000 mg/kg/deň nepreukázalo žiadne dôkazy o onkogénnom účinku. Podávanie 1 000 mg/kg/deň potkanom viedlo k zvýšenému výskytu folikulárneho bunkového adenómu a karcinómu štítnej žľazy v porovnaní s kontrolou. Systémové expozície boli 3- až 4-krát vyššie ako u ľudí, ktorým boli podávané terapeutické dávky. Podávanie 300 mg/kg/deň viedlo k zvýšenému výskytu folikulárneho bunkového adenómu štítnej žľazy. Dokázalo sa, že dlhodobá liečba nelfinavirom u potkanov viedla k účinkom zhodným s enzýmovou indukciou, ktorá predisponovala potkanov, ale nie ľudí, k novotvarom štítnej žľazy. Váha dôkazov naznačuje, že nelfinavir u ľudí pravdepodobne nepôsobí karcinogénne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Perorálny prášok obsahuje:

- mikrokryštalickú celulózu
- maltodextrín
- dihydrogenfosforečnan draselný
- krospovidón
- hydroxypropylmetylcelulózu
- aspartám (E951)
- palmitát sacharózy
- prírodnú a syntetickú príchuť

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať kvôli chuti s kyslými látkami (pozri časť 4.2).

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale. Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

VIRACEPT 50 mg/g perorálny prášok sa dodáva v HDPE plastových fľašiach s polypropylénovým bezpečnostným uzáverom s ochranným polyetylénovým pásikom. Každá fľaša obsahuje 144 gramov perorálneho prášku a dodáva sa s 1-gramovou (bielou) a 5-gramovou (modrou) polypropylénovou odmerkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Balenie obsahuje dve odmerky, bielu 1-gramovú odmerku a modrú 5-gramovú odmerku.

- 1 Odmerajte dávku prášku v odmerke použitím držadla druhej odmerky na odstránenie prebytočného prášku.
- 2 Zmiešajte prášok s vodou, mliekom, detskou výživou, sójovým mliekom, výživovými doplnkami alebo s kašou.
- 3 Nemiešajte s kyslým jedlom alebo džúsom.
- 4 Prášok, zmiešaný s potravinami opísanými v bode 2, sa odporúča použiť najneskôr do 6 hodín.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/054/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. januára 1998
Dátum posledného predĺženia: 23. januára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

VIRACEPT 250 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje nelfinavirmesilát, čo zodpovedá 250 mg nelfinaviru.

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Modré, podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VIRACEPT je indikovaný v kombinácii s antiretrovirovými liekmi na liečbu dospelých, adolescentov a detí starších ako 3 roky infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

U pacientov, ktorí už boli liečení s liečbou inhibítormi proteáz (IP), voľba nelfinaviru má byť založená na testovaní vírusovej rezistencie a anamnéze liečby jedným liečivom.

Pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu VIRACEPTOM má začať lekár, ktorý má skúsenosti v liečbe HIV infekcie.

VIRACEPT sa podáva perorálne a vždy sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Pacienti starší ako 13 rokov: odporúčaná dávka VIRACEPTU 250 mg filmom obalené tablety je **1 250 mg (päť tabliet) dvakrát denne (BID) alebo 750 mg (tri tablety) trikrát denne (TID)** perorálne.

Učinnosť režimu BID (dvakrát denne) bola vyhodnotená v porovnaní s režimom TID (trikrát denne) v prvom rade u pacientov, ktorí predtým neužívali IP (pozri časť 5.1).

Pacienti vo veku 3 až 13 rokov: u detí sa odporúča úvodná dávka **50 – 55 mg/kg BID** alebo pri použití režimu **TID 25 – 35 mg/kg telesnej hmotnosti** v jednej dávke.

Odporúčaná dávka VIRACEPTU filmom obalené tablety, ktorá sa podáva **BID deťom vo veku 3 až 13 rokov**, je nasledovná:

Dávka podávaná dvakrát denne deťom vo veku 3 až 13 rokov

<u>Telesná hmotnosť pacienta v</u> <u>kg</u>	<u>Počet filmom obalených tabliet</u> <u>VIRACEPT 250 mg na 1 dávku*</u>
18 až 22 kg	4
viac než 22 kg	5

Odporúčaná dávka VIRACEPTU filmom obalené tablety, ktorá sa podáva **TID deťom vo veku 3 až 13 rokov**, je uvedená v tabuľke nižšie. **Deti s hmotnosťou medzi 10,5 – 12 kg, 12 – 14 kg a 18 – 22 kg dostávajú rôzny počet tabliet s každým jedlom.** Tabuľka obsahuje časový harmonogram na zabezpečenie celkovej dennej dávky Viraceptu každý deň na základe hmotnosti dieťaťa.

Lekár má poradiť ako starostlivo sledovať zvyšovanie telesnej hmotnosti dieťaťa, aby bolo zabezpečené, že dieťa prijme príslušnú celkovú dennú dávku. Lekár má tiež informovať o význame dodržiavania pokynov dávkovania a zodpovedajúcom počte tabliet v jednotlivých dávkach s jedlom.

Dávka podávaná trikrát denne deťom vo veku 3 až 13 rokov				
Telesná hmotnosť pacienta v kg	Odporúčany počet tabliet s každým jedlom			Celkový počet tabliet za deň
	Počet tabliet na raňajky	Počet tabliet na obed	Počet tabliet na večeru	
7,5 až 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 až 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 až 12 kg*	2	1	1	4
12 až 14 kg*	2	1	2	5
14 až 16 kg	2	2	2	6
16 až 18 kg	2	2	2	6
18 až 22 kg*	3	2	2	7
viac než 22 kg	3	3	3	9

* Deti s týmito hmotnosťami dostávajú rôzny počet tabliet počas dňa. Na zabezpečenie správneho účinku lieku majú byť u týchto detí monitorované virologické a imunologické reakcie

Pacienti, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety VIRACEPTU, ich môžu rozpustiť za stáleho miešania v pol pohári vody. Po rozpustení tablety treba zakalenú tekutinu dobre premiešať a ihneď vypiť. Pohár je potrebné vypláchnuť pol pohárom vody a aj túto vodu treba vypiť; tým sa zaručí, že pacient dostal celú dávku lieku.

Kvôli horkej chuti sa neodporúča VIRACEPT užívať s kyslými potravinami alebo džusmi (ako sú pomarančový džús, jablkový džús alebo jablková šťava). VIRACEPT sa má užívať spolu s jedlom.

Lekár sa má presvedčiť, že pacient rozumie, že je nevyhnutné monitorovať dodržiavanie užívania tabliet Viraceptu a vhodný spôsob prípravy deťom v každej hmotnostnej kategórii.

Poškodenie funkcie obličiek a pečene: nie sú k dispozícii údaje špecifické pre HIV pozitívnych pacientov s poškodením funkcie obličiek, a preto nemôže byť poskytnuté špecifické odporúčanie pre dávkovanie (pozri časť 4.4). Hlavným miestom metabolizmu a eliminácie nefinaviru je pečeň. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o pacientoch s poškodením funkcie pečene, a preto nemôže byť poskytnuté špecifické odporúčanie pre dávkovanie (pozri časť 5.2). VIRACEPT sa má opatrne podávať pacientom s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický rozsah alebo ktoré sú substrátmi CYP3A4 [napr. terfenadín, astemizol, cizaprid, amiodaron, chinidín, pimozid, triazolam, midazolam, ktorý sa podáva perorálne (kvôli varovaniu na midazolam, ktorý sa podáva parenterálne, pozri časť 4.5), deriváty ergotamínov, lovastatín a simvastatín, alfuzosín a sildenafil ak sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie; (pre použitie sildenafilu a iných inhibítorov PDE-5 u pacientov s erektilnou dysfunkciou, pozri časť 4.5)].

Látky, ktoré sú silnými induktormi CYP3A (napr. rifampicín, fenobarbital a karbamazepín) znižujú plazmatickú koncentráciu nelfinaviru.

Súbežné podávanie s rifampicínom je kontraindikované kvôli redukcii expozície nelfinaviru.

Lekári by nemali používať silné induktory CYP3A v kombinácii s Viraceptom a mali by zvážiť použitie alternatívnych liekov, ak pacient užíva VIRACEPT (pozri časť 4.5).

Počas užívania nelfinaviru sa nesmú užívať rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko zníženia plazmatickej koncentrácie a oslabenia klinických účinkov nelfinaviru (pozri časť 4.5).

VIRACEPT sa nemá súbežne podávať s omeprazolom kvôli redukcii expozície nelfinaviru a jeho aktívneho metabolitu M8 (tert-butyl hydroxy nelfinavir). To môže viesť k strate virologickej odpovede a možnej rezistencii na VIRACEPT (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť poučení o tom, že VIRACEPT nevylieči infekciu HIV a že aj naďalej, a u nich môžu rozvinúť infekcie alebo iné ochorenia spojené s ochorením HIV a že sa nepreukázalo, že VIRACEPT znižuje riziko prenosu HIV na iné osoby prostredníctvom pohlavného styku alebo kontamináciou krvi.

Syndróm imunitnej reaktívacie: U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Zvyčajne sú takéto reakcie pozorované počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba.

Ochorenie pečene: Bezpečnosť a účinnosť nelfinaviru nebola stanovená u pacientov so závažnými predchádzajúcimi poruchami pečene. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, liečení kombináciou antiretrovírusových liekov, majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich udalostí. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C si, prosím, vyhľadajte tiež príslušné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s predchádzajúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú zvýšenú frekvenciu odchýlok funkcie pečene počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby a majú byť monitorovaní podľa štandardných postupov. Ak sa u takýchto pacientov vyskytne znak zhoršenia ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby. Použitie nelfinaviru u pacientov s miernym poškodením pečene sa nesledovalo. V prípade, že takéto štúdie chýbajú, má sa postupovať s opatrnosťou, pretože sa môže vyskytnúť zvýšenie hladiny nelfinaviru a/alebo zvýšenie pečeňových enzýmov.

Pacienti s poškodením funkcie pečene nemajú dostávať kolchicín spolu s VIRACEPTom.

Osteonekróza: Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapii (CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Poškodenie funkcie obličiek: Pretože sa nelfinavir značne viaže na plazmatické proteíny, je nepravdepodobné, že bude signifikantne odstránený hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

U týchto pacientov nie sú preto potrebné osobitné opatrenia alebo úprava dávkovania.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek nemajú dostávať kolchicín spolu s VIRACEPTom.

Diabetes mellitus and hyperglykémia: U pacientov užívajúcich inhibitory proteáz bol hlásený vznik diabetes mellitus, hyperglykémia alebo exacerbácia existujúceho diabete mellitus. U niektorých

pacientov bola hyperglykémia závažná a v niektorých prípadoch bola okrem toho spojená s ketoacidózou. Mnoho pacientov malo súčasne iné ochorenia, z ktorých niektoré vyžadovali liečbu látkami, ktoré sú spojené s rozvojom diabetes alebo hyperglykémie.

Pacienti s hemofiliou: U pacientov s hemofiliou typu A a B v priebehu liečby inhibítormi proteáz boli hlásené prípady zvýšenej krvácanosti, vrátane spontánnej tvorby kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný plazmatický faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe inhibítormi proteáz, alebo sa liečba obnovila, ak bola predtým prerušená. Napriek neznámemu mechanizmu účinku sa vyslovila domnienka kauzálneho vzťahu. Pacienti s hemofiliou si majú preto byť vedomí možnosti zvýšeného krvácania.

Lipodystrofia: Kombinovaná antiretrovírusová liečba je u HIV-pacientov spojená s redistribúciou telesného tuku (získaná lipodystrofia). Dlhodobé následky týchto udalostí nie sú v súčasnosti známe. Poznatky o tomto mechanizme sú neúplné. Predpokladá sa súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a IP a lipoatrofiou a nukleozidovými analógmi inhibítorov reverznej transkriptázy (NIRT). Vyššie riziko lipodystrofie je spojené s individuálnymi faktormi, ako je vyšší vek a s faktormi, ktoré majú súvislosť s liekmi, ako je dlhodobjšia antiretrovírusová liečba a s ňou spojené metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie má obsahovať vyhodnotenie fyzických príznakov redistribúcie tuku. Pozornosť sa má venovať meraniu sérových lipidov a glukózy v krvi nalačno. Poruchy lipidov sa majú zvládnuť tak, aby bol klinický stav primeraný (pozri časť 4.8).

PDE5 inhibítory: u pacientov, ktorí užívajú VIRACEPT je potrebná opatrnosť pri predpisovaní sildenafilu, tadalafilu alebo vardenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie. Pri súbežnom podávaní VIRACEPTu je možné u týchto liekov očakávať zvýšenie ich koncentrácie, čoho dôsledkom môžu byť nežiaduce účinky, ako je hypotenzia, synkopa, vizuálne zmeny a predĺžená erekcia (pozri časť 4.5). Súčasné užívanie sildenafilu predpísaného pre liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie s VIRACEPTom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny): Inhibítory HMG-CoA reductázy môžu interagovať s inhibítormi proteázy a zvyšovať riziko myopatie, vrátane rhabdomyolýzy. Súbežné požívanie inhibítorov proteázy s lovastatínom alebo simvastatínom je kontraindikované. Ďalšie **inhibítory HMG-CoA reductázy** sa majú používať opatrne pretože tiež môžu interagovať s inhibítormi proteázy.

Súbežné podávanie salmeterolu spolu s VIRACEPTom sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich so salmeterolom, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sinusovej tachykardie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nelfinavir sa primárne metabolizuje prostredníctvom izoenzýmov CYP3A4 a CYP2C19 cytochrómu P450 (pozri časť 5.2). Nelfinavir je taktiež inhibítorom CYP3A4. Na základe údajov *in vitro* nie je pravdepodobné, že by nelfinavir v terapeutickej koncentrácii inhiboval iné izoformy cytochrómu P450.

Kombinácia s ďalšími liekmi: Pri súbežnom podaní VIRACEPTU s liečivami, ktoré sú induktormi alebo inhibítormi a/alebo substrátmi CYP3A4, sa odporúča postupovať s opatrnosťou; uvedené kombinácie môžu vyžadovať úpravu dávkovania (pozri tiež časti 4.3 a 4.8).

Substráty CYP3A4: Súbežné podávanie s nasledujúcimi liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a ktoré majú úzke terapeutické okno, je kontraindikované: terfenadín, astemizol, cisaprid, amiodaron, chinidín, ergotamínové deriváty, pimozid, perorálny midazolam, triazolam, alfuzosín a sildenafil, keď sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (pozri časť 4.3).

Očakáva sa, že súbežné podávanie IP a sildenafilu výrazne zvýši koncentráciu sildenafilu a môže viesť k zvýšeniu výskytu nežiaducich udalostí spojených s užívaním sildenafilu, vrátane hypotenzie, zmien vo videní a priapizmu.

Pri iných substrátoch CYP3A4 môže byť potrebné znížiť dávkovanie alebo zvážiť použitie iných liekov (tabuľka 1).

Súčasné podávanie nelfinaviru s flutikazónpropionátom môže zvyšovať koncentráciu flutikazónpropionátu v plazme. Zvážte použitie iných liekov, ktoré nie sú metabolizované CYP3A4, ako napr. beklometazón.

Súčasné podávanie trazodónu a nelfinaviru môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu trazodónu a treba zvážiť nižšie dávkovanie trazodónu.

Súčasné podávanie nelfinaviru so simvastatínom alebo lovastatínom môže mať za následok významné zvýšenie plazmatických koncentrácií simvastatínu a lovastatínu a neodporúča sa (pozri časť 4.3).

Ďalšie **inhibítory HMG-CoA reduktázy** sa majú používať opatrne pretože tiež môžu interagovať s inhibítormi proteázy.

Súbežné podávanie salmeterolu spolu s VIRACEPTom sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich so salmeterolom, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.

Pri súbežnom podávaní warfarínu a VIRACEPTu môže byť ovplyvnená koncentrácia warfarínu. Odporúča sa počas liečby VIRACEPTom, najmä na začiatku terapie, starostlivo monitorovať medzinárodný normalizačný pomer (INR).

Induktory metabolických enzýmov: Silné induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital a karbamazepín) môžu znížiť plazmatickú koncentráciu nelfinaviru a ich súčasné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podávaní iných liečiv indukujúcich CYP3A4 sa má postupovať opatrne. Očakáva sa, že plazmatická koncentrácia midazolamu bude pri jeho perorálnom podaní významne vyššia, a preto sa nemá podávať súčasne s nelfinavirom. Súčasné podávanie parenterálneho midazolamu s nelfinavirom má prebiehať na jednotke intenzívnej starostlivosti, aby bolo zabezpečené starostlivé klinické sledovanie. Je potrebné zvážiť úpravu dávkovania midazolamu, ak sa podáva viac než jedna dávka (tabuľka 1).

Inhibítory metabolických enzýmov: Pri súbežnom podávaní nelfinaviru s inhibítormi CYP2C19 (napr. flukonazol, fluoxetín, paroxetín, lansoprazol, imipramín, amitriptylín a diazepam) sa môže očakávať redukcia konverzie nelfinaviru na jeho hlavný aktívny metabolit M8 (terciárny butylhydroxynelfinavir) so súbežným zvýšením plazmatickej hladiny nelfinaviru (pozri časť 5.2). Obmedzené údaje z klinických štúdií zameraných na pacientov užívajúcich jeden alebo viac týchto liekov s nelfinavirom naznačujú, že klinicky významný účinok na bezpečnosť a účinnosť sa neočakáva. Avšak tento účinok sa nedá vylúčiť.

Interakcie nelfinaviru s vybranými látkami, ktoré opisujú vplyv nelfinaviru na farmakokinetiku súbežne podanej látky a vplyv iných liekov na farmakokinetiku nelfinaviru, sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Interakcie s inými liekmi a odporúčania pre dávkovanie

Liek podľa terapeutick ^e oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>NIRT</i>		
		Medzi nelfinavirom a analógmi nukleozidov sa <u>nepozorovali</u> klinicky významné interakcie. V súčasnosti nie sú žiadne dôkazy o nedostatočnej účinnosti zidovudínu na CNS, ktoré môžu súvisieť s miernym poklesom plazmatickej hladiny zidovudínu pri jeho súbežnom podaní s nelfinavirom. Vzhľadom na to, že sa odporúča podávanie didanozínu nalačno, VIRACEPT sa má podávať (s jedlom) jednu hodinu po podaní didanozínu alebo viac ako 2 hodiny pred podaním didanozínu.
<i>Inhibítory proteáz</i>		
Ritonavir 500 mg jedna dávka (nelfinavir 750 mg TID 6 dní)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Ritonavir 500 mg BID, 3 dávky (nelfinavir 750 mg jedna dávka)	Koncentrácia ritonaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Ritonavir 100 mg alebo 200 mg BID (nelfinavir 1 250 mg BID podanie ráno)	Koncentrácia ritonaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 20 % Metabolit M8 AUC ↑ 74 %	Medzi nízkymi dávkami ritonaviru (buď 100 alebo 200 mg BID) nebol žiadny významný rozdiel, pokiaľ ide o účinky na AUC nelfinaviru a M8. Klinický význam týchto zistení nebol stanovený.
Ritonavir 100 mg alebo 200 mg BID (nelfinavir 1 250 mg BID podanie večer)	Koncentrácia ritonaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 39 % Metabolit M8 AUC ↑ 86 %	
Indinavir 800 mg jedna dávka (nelfinavir 750 mg TID x 7 dní)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir C _{max} ↔ Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	Bezpečnosť kombinácie indinavir + nelfinavir nebola stanovená.
Indinavir 800 mg Q8H x 7 dní (nelfinavir 750 mg jedna dávka)	Koncentrácia indinaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 83 %	
Sachinavir 1 200 mg jedna dávka (nelfinavir 750 mg TID x 4 dni)	Sachinavir AUC ↑ 392 % Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Sachinavir 1 200 mg TID (nelfinavir 750 mg jedna dávka)	Koncentrácia sachinaviru nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg TID (nelfinavir 750 mg TID)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Nenukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NNIRT)		
Efavirenz 600 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ani jedného z liekov.
Delavirdín 400 mg TID (Nelfinavir 750 mg TID)	Delavirdín AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Bezpečnosť kombinácie nebola stanovená; kombinácia sa neodporúča.
Nevirapín		Keď sa nevirapín podáva s nelfinavirom, nie je potrebná úprava dávkovania.
Protiinfekčné látky		
Rifabutín 300 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	Rifabutín AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	↓ Ak sa rifabutín podáva súbežne s nelfinavirom 750 mg TID alebo 1 250 mg BID, je nevyhnutné zníženie dávky rifabutínu na 150 mg QD.
Rifabutín 150 mg QD (Nelfinavir 750 mg TID)	Rifabutín AUC ↓ 81 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Ak sa rifabutín podáva súbežne s nelfinavirom 750 mg TID alebo 1 250 mg BID, je nevyhnutné zníženie dávky rifabutínu na 150 mg QD.
Rifampicín 600 mg QD x 7 dní (Nelfinavir 750 mg Q8H x 5-6 dní)	Koncentrácia rifampicínu nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Súbežné používanie rifampicínu s nelfinavirom je kontraindikované.
Ketokonazol	Koncentrácia ketokonazolu nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Súbežné podanie nelfinaviru a silného inhibítora CYP3A, ketokonazolu, viedlo k zvýšeniu plazmatickej AUC nelfinaviru o 35 %. Zmeny koncentrácie nelfinaviru sa nepovažujú za klinicky významné a pri súbežnom podaní ketokonazolu a nelfinaviru nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Perorálne kontraceptíva		
17- α -etinyloestradiol 35 μ g QD x 15 dní (Nelfinavir 750 mg Q8H x 7 dní)	Etinyloestradiol AUC ↓ 47 % Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	Kontraceptíva s etinyloestradiolom sa nemajú súbežne podávať s nelfinavirom. Majú sa zvážiť náhradné spôsoby antikoncepcie.

Liek podľa terapeutick^ej oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdiu)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Noretindron 0,4 mg QD x 15 dní (Nelfinavir 750 mg Q8H x 7 dní)	Noretindron AUC ↓ 18 % Koncentrácia nelfinaviru nebola stanovená.	Kontraceptíva s noretindronom sa nemajú súbežne podávať s nelfinavirom. Majú sa zvážiť náhradné spôsoby antikoncepcie.
<i>Inhibítory HMG-CoA reductázy (Statíny)</i>		
		Keďže zvýšená koncentrácia inhibítorov HMG-CoA reductázy môže spôsobiť myopatiu vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liekov s nelfinavirom sa neodporúča.
Simvastatín alebo lovastatín (Nelfinavir 1 250 mg BID)	Simvastatín AUC ↑ 505 % Koncentrácia AUC ↔ nelfinaviru nebola stanovená.	Kombinácia simvastatínu alebo lovastatínu a nelfinaviru sa neodporúča (pozri kontraindikácie).
Atorvastatín 10 mg QD (Nelfinavir 1 250 mg BID)	Atorvastatín AUC ↑ 74 % Koncentrácia AUC nelfinaviru nebola stanovená.	Atorvastatín je menej závislý na CYP3A4, čo sa týka metabolizmu. Keď sa užíva s nelfinavirom, má sa podať najnižšia možná dávka atorvastatínu.
Pravastatín, fluvastatín, rosuvastatín		Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý od CYP3A4 a neočakávajú sa interakcie s nelfinavirom. Ak je indikovaná liečba inhibítorom HMG-CoA reductázy v kombinácii s nelfinavirom, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín. Rosuvastatín sa môže podávať s nelfinavirom avšak pacientov treba sledovať.
<i>Antikonvulzíva</i>		
Fenytoín 300 mg QD x 7 dní (Nelfinavir 1 250 mg BID x 14 dní)	Fenytoín AUC ↓ 29 % Voľný fenytoín ↓ 28 %	Pre nelfinavir sa neodporúča upraviť dávkovanie. Nelfinavir môže viesť k zníženej AUC fenytoínu, a preto sa má koncentrácia fenytoínu sledovať, keď sa používa súbežne s nelfinavirom.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdiu)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Inhibítory protónovej pumpy		
Omeprazol 20 mg BID x 4 dni, podaný 30 minút pred nelfinavirom (Nelfinavir 1 250 mg BID x 4 dni)	Koncentrácia omeprazolu nebola stanovená. Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir Cmax ↓ 37 % Nelfinavir Cmin ↓ 39 % Metabolit M8 AUC ↓ 92 % Metabolit M8 Cmax ↓ 89 % Metabolit M8 Cmin ↓ 75 %	Omeprazol sa nemá súbežne podávať s nelfinavirom. Absorbcia nelfinaviru môže byť znížená za okolností, kde pH žalúdka je zvýšené bez ohľadu na príčinu. Súbežné podanie nelfinaviru s omeprazolom môže viesť k strate virologickej odpovede, a preto je súbežné používanie kontraindikované. Odporúča sa postupovať s opatrnosťou, keď sa nelfinavir podáva súbežne s inými inhibítormi protónovej pumpy.
Sedatíva/Anxiolytiká		
Midazolam	Neuskutočnila sa žiadna interakčná štúdia lieku pre súbežné podanie nelfinaviru s benzodiazepínmi.	Midazolam je značne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie midazolamu s nelfinavirom môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácie týchto benzodiazepínov. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa predpokladá, že koncentrácia midazolamu v plazme bude signifikantne vyššia, keď sa midazolam podáva perorálne. Preto sa nelfinavir nemá súbežne podávať s perorálnym midazolamom. Ak sa nelfinavir podáva súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zdravotníckom zariadení, kde sa zaisťujú dôkladné klinické monitorovanie a náležitá lekárska starostlivosť v prípade respiračnej tiesne a/alebo pretrvávania sedatívneho účinku. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, obzvlášť ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.

Liek podľa terapeutick ^e oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antagonisty H1-receptorov, agonisty 5-HT		
Terfenadín, astemizol, cisaprid	Nelfinavir zvyšuje plazmatickú koncentráciu terfenadínu. Podobné interakcie sú pravdepodobné s astemizolom a cisapridom.	Nelfinavir sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom kvôli možnému vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich srdcových arytmií.
Antagonisty receptora endotelínu		
Bosentan	Neboli skúmané. Súbežné užívanie bosentanu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny bosentanu.	Pri súbežnom podávaní s nelfinavirom sa má u pacienta sledovať znášanlivosť bosentanu.
Analgetiká		
Metadón 80 mg ± 21 mg QD > 1 mesiac (Nelfinavir 1 250 mg BID x 8 dní)	Metadón AUC ↓ 47 %	U žiadneho z jedincov v tejto štúdií sa nepozorovali abstinenčné príznaky; avšak v dôsledku farmakokinetických zmien sa má očakávať, že u niektorých pacientov, ktorí dostali túto kombináciu, sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky a môže byť potrebné zvýšenie dávky metadónu. AUC metadónu sa môže znížiť, keď sa súbežne podáva s nelfinavirom; preto môže byť potrebné zvýšiť dávku metadónu počas súbežného používania s nelfinavirom.
Inhalačný/nazálny steroid		
Flutikazón	↑ Flutikazón	Súčasné podávanie flutikazónpropionátu a VIRACEPTU môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu flutikazónpropionátu. Používajte opatrne. Zvážte použitie alternatív k flutikazónpropionátu, ktoré nie sú metabolizované CYP3A4, ako napr. beklometazón, zvlášť pri dlhodobom podávaní.

Liek podľa terapeutick^e oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdiu)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antidepresíva		
Trazodón	↑ Trazodón	Súčasné podávanie trazodónu a VIRACEPTU môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu trazodónu. Kombináciu je potrebné používať opatrne a treba zvážiť nižšiu dávku trazodónu.
Inhibítory PDE-5 na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH)		
Tadalafil	Neboli skúmané. Súbežné používanie tadalafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny tadalafilu.	Súbežné podanie tadalafilu na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie s VIRACEPTOM sa neodporúča.
Sildenafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie sildenafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny sildenafilu.	Sildenafil je kontraindikovaný v kombinácii s VIRACEPTOM (pozri kontraindikácie).
Inhibítory PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie (ED)		
Tadalafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie tadalafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny tadalafilu.	Dodržiavajte zvýšený monitoring nežiaducich účinkov, vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu.
Sildenafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie sildenafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny sildenafilu.	Sildenafil sa odporúča v úvodnej dávke neprevyšujúcej 25 mg za 48 hodín. Dodržiavajte zvýšený monitoring nežiaducich účinkov, vzhľadom na zvýšenú expozíciu sildenafilu.
Vardenafil	Neboli skúmané. Súbežné užívanie vardenafilu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny vardenafilu.	Dodržiavajte zvýšený monitoring nežiaducich účinkov, vzhľadom na zvýšenú expozíciu vardenafilu.
Liek proti dne		
Kolchicín	Neboli skúmané. Súbežné užívanie kolchicínu a nelfinaviru môže zvýšiť plazmatické hladiny kolchicínu.	V prípade, že sa vyžaduje liečba nelfinavirom u pacientov s normálnou funkciou obličiek a pečene, odporúča sa zníženie dávky kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom. Pacientom s poškodením obličiek alebo pečene sa nemá podávať kolchicín s nelfinavirom (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti (dávka nelfinaviru, ktorá sa použila v štúdií)	Účinky na hladinu lieku % zmeny	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Rastlinné prípravky		
<i>Eubovník bodkovaný</i>	Plazmatická hladina nelfinaviru môže byť znížená pri súbežnom podávaní rastlinných prípravkov, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>). To sa deje v dôsledku indukcie enzýmov, ktoré metabolizujú liek, a/alebo transportných proteínov ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný, sa nesmú používať súbežne s nelfinavirom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, má ho prestať užívať, má sa skontrolovať hladina vírusov a ak je to možné aj hladina nelfinaviru. Keď sa prestane užívať ľubovník bodkovaný, hladina nelfinaviru sa môže zvýšiť a môže byť potrebná úprava dávkovania nelfinaviru. Indukčný účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby.

↑ Indikuje zvýšenie, ↓ indikuje zníženie, ↔ indikuje minimálnu zmenu (< 10 %)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa pri podávaní dávok vedúcich k systémovému zaťaženiu porovnateľnému s podávaním klinických dávok nezistili žiadne nežiaduce reakcie, ktoré by mali súvislosť s touto liečbou. Klinické skúsenosti u gravidných žien nie sú dostatočné. VIRACEPT sa má v priebehu gravidity podávať len, ak očakávaný prínos liečby preváži možné riziko pre plod.

S cieľom zabrániť prenosu HIV sa odporúča, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti. Výsledky štúdií s dojčiacimi po kanmi preukázali vylučovanie nelfinaviru do materského mlieka. Údaje o vylučovaní nelfinaviru do materského mlieka u ľudí nie sú dostupné. Matky musia byť poučené o prerušení dojčenia, ak užívajú VIRACEPT.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VIRACEPT nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť VIRACEPTU 250 mg tablety sa sledovala v kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 1 300 pacientov. Väčšina pacientov v týchto štúdiách dostávala 750 mg TID v rámci monoterapie, alebo kombinácie s analógmi nukleozidov, alebo 1 250 mg BID v kombinácii s analógmi nukleozidov. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti s najmenšou možnou súvislosťou s nelfinavirom (t.j. nežiaduce reakcie): hnačka, nevoľnosť a vyrážka. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií s nelfinavirom

Nežiaduce reakcie v klinických štúdiách sú zosumarizované v tabuľke 2. Zoznam tiež obsahuje výrazné laboratórne odchýlky, ktoré sa pozorovali s nelfinavirom (v 48. týždni).

Tabuľka 2: Výskyt nežiaducich reakcií a výrazných laboratórnych odchýlok zo štúdií fázy II a fázy III. (Veľmi časté ($\geq 10\%$); časté ($\geq 1\%$ a $< 10\%$))

Orgánové systémy Frekvencia reakcie	Nežiaduce reakcie	
	Stupne 3&4	Všetky stupne
<i>Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu</i> Veľmi časté Časté		Hnačka Nevoľnosť, plynatosť,
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> Časté		Vyrážka
<i>Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia</i> Časté		Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, neutropénia, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, znížený počet neutrofilov

Deti a novorodenci:

Celkovo približne 400 pacientov dostalo nelfinavir v pediatrických liečebných štádiách (štúdie 524, 556, PACTG 377/725 a PENTA-7) počas 96 týždňov. Počas pediatrických klinických štúdií bol profil nežiaducich účinkov podobný profilu u dospelých. Hnačka bola najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou u detí. Neutropénia/leukopénia bola najčastejšie pozorovaná laboratórnou odchýlkou. Počas týchto štúdií prerušilo liečbu menej ako 13 % pacientov z celkového počtu kvôli nežiaducim udalostiam.

Postmarketingové skúsenosti s nelfinavirom

Nižšie sú zosumarizované závažné a nezávažné nežiaduce reakcie z postmarketingových spontánnych hlásení (kde sa nelfinavir užíval ako jediný inhibitor proteázy alebo v kombinácii s ďalšou antiretrovírusovou liečbou), ktoré nie sú predtým spomenuté v časti 4.8, a u ktorých nie je možné vylúčiť ako príčinu súvislosť s nelfinavirom. Pretože tieto údaje sú zo systému spontánnych hlásení, frekvencia nežiaducich reakcií nie je potvrdená.

Poruchy imunitného systému:

Menej časté ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): precitlivosť vrátane bronchospazmu, horúčky, svrbenia, tvárového edému a makulopapulárnej vyrážky alebo bulózneho dermatitídy.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Menej časté – zriedkavé ($\leq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Kombinovaná antiretrovírusová liečba je spojená s redistribúciou telesného tuku (získaná lipodystrofia) u HIV-pacientov, vrátane straty periférneho a tvárového podkožného tuku, zväčšenia intraabdominálneho a viscerálneho tuku, hypertrofiie prsníkov a ukladania tuku v dorzocervikálnej oblasti (lipohypertrofia, „býčia šija“).

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): nový vznik diabetes mellitus alebo zhoršenie existujúceho diabetes mellitus.

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu:

Menej časté ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vracanie, pankreatitída/zvýšenie amylázy v krvi.

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): abdominálna distenzia.

Ochorenia pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitída, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a žltacka, keď sa nelfinavir používa v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, myalgia, myozitída a rabdomyolýza boli hlásené pri podávaní IP, obzvlášť pri súbežnom podávaní s analógmi nukleozidov.

Cievne poruchy:

Zriedkavé ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): zvýšené spontánne krvácanie u pacientov s hemofiliou.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé ($\leq 0,01\%$) vrátane ojedinelých prípadov: multiformný erytém.

Pediatrická populácia:

Z postmarketingových skúseností boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky a sú uvedené nižšie. Keďže tieto údaje pochádzajú zo systému spontánnych hlásení, frekvencia nežiaducich účinkov nie je známa: hypertriglyceridémia, anémia, zvýšená hladina kyseliny mliečnej v krvi a pneumónia.

Prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

Kombinovaná antiretrovírusová liečba je spojená s metabolickými odchýlkami, ako zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia. Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s akútnym predávkovaním VIRACEPTOM u ľudí sú obmedzené. Pri predávkovaní nelfinavirom neexistuje špecifické antidotum. Eliminácia nevstrebaneho nelfinaviru sa má v indikovanom prípade dosiahnuť vracaním alebo výplachom žalúdka. Taktiež sa môže podať aktívne uhlie s cieľom odstrániť nevstrebávaný nelfinavir. Nelfinavir sa značne viaže na bielkoviny, a preto nie je pravdepodobné, že by ho bolo možné z krvi odstrániť dialýzou.

Predávkovanie nelfinavirom môže byť teoreticky spojené s predĺžením QT-intervalu na EKG (pozri tiež časť 5.3). Predávkovaní pacienti sa majú sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo pôsobiaca antivírusová látka, ATC kód: J05A E04

Mechanizmus účinku: HIV proteáza je enzým potrebný k proteolytickému rozštiepeniu prekursorov vírusových polyproteínov na jednotlivé proteíny, ktoré sa nachádzajú v infekčnom HIV. Rozštiepenie vírusových polyproteínov je potrebné na dozrievanie infekčného vírusu. Nelfinavir sa reverzibilne viaže na aktívne miesto HIV proteázy a zabraňuje rozštiepeniu polyproteínov, čo vedie k vytvoreniu nezrelych, neinfekčných vírusových častíc.

Antivírusová účinnosť in vitro: antivírusová účinnosť nelfinaviru *in vitro* sa dokázala proti akútnej a chronickej infekcii HIV na líniiach lymfoblastových buniek, lymfocytoch periférnej krvi a monocytoch/makrofágoch. Nelfinavir je účinný proti širokej škále laboratórnych kmeňov a klinických izolátov kmeňa ROD HIV-1 a HIV-2. EC₉₅ (95 % efektívna koncentrácia) nelfinaviru sa nachádza v rozsahu 7 až 111 nM (priemerne 58 nM). Po podaní nelfinaviru v kombinácii s inhibítormi reverznej transkriptázy - zidovudínom (ZDV), lamivudínom (3TC), didanozínom (ddl), zalcitabínom (ddC) a stavudínom (d4T) sa dokázali aditívne až synergické účinky proti HIV bez sprievodného zvýšenia cytotoxicity.

Rezistencia: Môže sa vyskytnúť vyhnutie sa vírusu nelfinavirom pomocou vírusových mutácií proteázy na pozíciách 30, 88 a 90 aminokyseliny.

In vitro: *In vitro* sa získali izoláty HIV so zníženou citlivosťou na nelfinavir. HIV izoláty od vybraných pacientov liečených nelfinavirom samotným alebo v kombinácii s inhibítormi reverznej transkriptázy boli monitorované vzhľadom na fenotypové (n = 19) a genotypové (n = 195, 157 z nich bolo vyhodnotiteľných) zmeny v klinických štúdiách počas 2 až 82 týždňov. Bola detekovaná jedna alebo viac mutácií vírusovej proteázy na pozíciách aminokyseliny 30, 35, 36, 46, 71, 77 a 88 u > 10 % pacientov s vyhodnotiteľnými izolátmi. Z 19 pacientov, u ktorých boli vykonané fenotypové a genotypové analýzy klinických izolátov, u 9 izolátov pacientov sa dokázala znížená citlivosť (5- až 93-násobná) na nelfinavir *in vitro*. Izoláty od všetkých 9 pacientov obsahovali jednu alebo viac mutácií v géne vírusovej proteázy. Ukázalo sa, že 30. pozícia na aminokyselíne je najčastejším miestom mutácie.

Skrížená rezistencia in vitro: HIV izoláty získané od 5 pacientov počas liečby nelfinavirom ukázali 5- až 93-násobný pokles citlivosti nelfinaviru *in vitro* v porovnaní s párovými izolátmi vo východiskovom bode, ale nedokázal sa zhodný pokles citlivosti na indinavir, ritonavir, sachinavir alebo amprenavir *in vitro*. Naopak, po liečbe ritonavírom 6 zo 7 klinických izolátov sa zníženou citlivosťou ritonaviru (8- až 113-násobnou) *in vitro* v porovnaní s východiskovým bodom tiež prejavilo zníženú citlivosť na nelfinavir *in vitro* (5- až 40-násobnú). HIV izolát získaný od pacienta liečeného sachinavirom dokázal zníženú citlivosť na sachinavir (7-násobnú), ale nedokázal zhodný pokles citlivosti na nelfinavir. Skrížená rezistencia medzi nelfinavirom a inhibítormi reverznej transkriptázy je nepravdepodobná pre rôzne enzymatické ciele. Klinické izoláty (n = 5) so zníženou citlivosťou na zidovudín, lamivudín alebo nevirapín ostávajú úplne citlivé na nelfinavir *in vitro*.

In vivo: Celkový výskyt mutácie D30N vo vírusovej proteáze vyhodnotiteľných izolátov (n = 157) od pacientov užívajúcich nelfinavir v monoterapii alebo v kombinácii so zidovudínom a lamivudínom alebo stavudínom bol 54,8 %. Celkový výskyt ďalších mutácií spojených s primárnou rezistenciou IP bol 9,6 % pre substitúciu L90M, zatiaľ čo substitúcie na pozíciách 48, 82 a 84 neboli pozorované.

Klinické farmakodynamické údaje: liečba nelfinavirom v monoterapii alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami znižuje počet vírusových častíc a zvyšuje počet CD4 buniek u HIV-1 séropozitívnych pacientov. Pokles HIV RNA pozorovaný počas monoterapie nelfinavirom bol menej zreteľný a mal kratšie trvanie. Účinok nelfinaviru (v monoterapii alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na biologické ukazovatele aktivity ochorenia, počet CD4 buniek a RNA vírusu, sa prehodnotil v niekoľkých štúdiách u HIV-1 infikovaných pacientov.

Účinnosť užívania VIRACEPTU 250 mg tablety v režime BID bola vyhodnotená v porovnaní s režimom TID hlavne u pacientov, ktorí predtým neboli liečení inhibítormi proteázy. V randomizovanej otvorenej štúdií sa porovnávala supresia HIV RNA nelfinavirom v dávke 1 250 mg BID oproti nelfinaviru 750 mg TID u pacientov, ktorí predtým neboli liečení inhibítormi proteázy, a ktorí tiež užívali stavudín (30 - 40 mg BID) a lamivudín (150 mg BID).

Pomer pacientov s HIV RNA pod LOQ (citlivé a ultracitlivé testy) v 48. týždni				
Test	Analýza	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	95 % IS
Citlivý	Pozorované údaje	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)
Ultracitlivý	Pozorované údaje	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 = Posledné aktualizované pozorovanie

ITT = Intencia liečiť

NC = F: neúplné = zlyhania

BID režim viedol k štatisticky významne vyššej vrcholnej plazmatickej hladine nelfinaviru oproti režimu TID. V ostatných farmakokinetických parametroch sa pozorovali malé, štatisticky nevýznamné

rozdiely, pričom ani jeden režim neprevyšoval ten druhý. Hoci štúdia 542 nedokázala žiadne štatisticky významné rozdiely medzi týmito dvomi režimami vzhľadom na účinnosť u populácie pacientov, ktorá prevažne nebola liečená antiretrovirusovými liekmi, význam týchto zistení pre pacientov, ktorí majú skúsenosti s antiretrovirusovou liečbou, nie je známy.

V štúdií s 297 HIV-1 séropozitívnymi pacientmi užívajúcimi zidovudín a lamivudín spolu s nelfinavirom (2 rozdielne dávky) alebo zidovudín a lamivudín v monoterapii bol priemerný počet CD4 buniek vo východiskovom bode 288 buniek/mm³ a priemerná plazmatická hladina HIV RNA vo východiskovom bode bola 5,21 log¹⁰ kópií/ml (160 394 kópií/ml). V 24. týždni s použitím testu PCR (< 400 kópií/ml) priemerný pokles HIV RNA v plazme pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s nelfinavirom 750 mg TID bol 2,33 log¹⁰ v porovnaní s 1,34 log¹⁰ u pacientov užívajúcich zidovudín a lamivudín v monoterapii. V 24. týždni bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých plazmatická hladina HIV RNA klesla pod hranicu stanovenia (< 400 kópií/ml), 81 % v skupine liečenej kombináciou nelfinaviru 750 mg TID, zidovudínu a lamivudínu a 8 % v skupine liečenej kombináciou zidovudín a lamivudín. V 24. týždni sa priemerný počet CD4 buniek zvýšil o 150 buniek/mm³ v skupine liečenej nelfinavirom 750 mg TID so zidovudínom a lamivudínom a o 95 buniek/mm³ v skupine liečenej zidovudínom a lamivudínom. Približne 75 % pacientov liečených nelfinavirom 750 mg TID v kombinácii so zidovudínom a lamivudínom zostalo v 48. týždni pod hranicou stanovenia (< 400 kópií/ml); priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek v uvedenej skupine bolo v 48. týždni 198 buniek/mm³.

V skupinách s režimom TID a BID sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v bezpečnosti alebo tolerovateľnosti pri rovnakom pomere pacientov v každej skupine, u ktorých sa prejavili nežiaduce udalosti akejkoľvek intenzity, bez ohľadu na vzťah k liečbe.

Plazmatická hladina niektorých HIV-1 inhibítorov proteáz, ktoré sú prevažne metabolizované enzýmom CYP3A4, sa môže zvýšiť súbežným podaním nízkej dávky ritonaviru, ktorý je inhibítorom tohto metabolizmu. Vzorová liečba pre niekoľko inhibítorov proteáz, ktoré sú predmetom tejto interakcie, si vyžaduje súbežné podanie nízkej dávky ritonaviru (“posilnenie”) na zvýšenie plazmatickej hladiny a optimalizáciu antivírusovej účinnosti. Plazmatická hladina nelfinaviru, ktorý je metabolizovaný prevažne pomocou CYP2C19 a len čiastočne pomocou CYP3A4, sa veľmi nezvyšuje súbežným podaním ritonaviru, a preto nelfinavir nevyžaduje súbežné podávanie s nízkou dávkou ritonaviru. Dve štúdie porovnali bezpečnosť a účinnosť nelfinaviru (samotného) s ritonavírom posilneným inhibítormi proteáz, každé v kombinácii s inou antiretrovirusovou látkou.

Štúdia M98-863 je randomizovaná, dvojitozaslepená klinická štúdia 653 pacientov bez predchádzajúcej liečby antiretrovirotikami, v ktorej sa sledovalo podávanie lopinavir/ritonaviru (400/100 mg BID n=326) v porovnaní s nelfinavirom (750 mg TID n=327), každé v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) a stavudínom (40 mg dvakrát denne). Priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA bola 4,98 log¹⁰ kópií/ml v liečebnej skupine s nelfinavirom a 5,01 log¹⁰ kópií/ml v skupine s lopinavir/ritonavírom. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ buniek bola 232 buniek/mm³ v oboch skupinách. V 48. týždni 63 % pacientov liečených nelfinavirom a 75 % pacientov liečených lopinavir/ritonavírom malo HIV-1 RNA < 400 kópií/ml, zatiaľ čo 52 % pacientov liečených nelfinavirom a 67 % pacientov liečených lopinavir/ritonavírom malo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (intencia liečiť, neprítomnosť = zlyhanie). Priemerné zvýšenie oproti východiskovej hodnote v počte CD4+ buniek v 48. týždni bolo 195 buniek/mm³ v skupine s nelfinavirom a 207 buniek/mm³ v skupine s lopinavir/ritonavírom. Počas 48-týždňovej liečby štatisticky významne väčšie percento pacientov liečených lopinavir/ritonavírom malo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s pacientmi liečenými nelfinavirom.

Štúdia APV3002 je randomizovaná, otvorená klinická štúdia 649 pacientov v pokročilom štádiu HIV-ochorenia, bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby, v ktorej sa sledovalo podávanie fosamprenavir/ritonaviru (1 400 mg/200 mg QD n=322) v porovnaní s nelfinavirom (1 250 mg BID n=327), každé v kombinácii s lamivudínom (150 mg dvakrát denne) a abakavirom (300 mg dvakrát denne). V oboch liečebných skupinách bola priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA 4,8 log¹⁰ kópií/ml. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ buniek bola 177x10⁶ buniek/l pre skupinu s nelfinavirom a 166x10⁶ buniek/l pre skupinu s fosamprenavir/ritonavírom. V 48. týždni

„non-inferiority“ ukázalo, že 68 % pacientov v skupine liečenej nelfinavirom a 69 % pacientov liečených fosamprenavir/ritonavikom malo plazmatickú HIV-1 RNA < 400 kópií/ml, zatiaľ čo 53 % s nelfinavirom a 55 % pacientov s fosamprenavir/ritonavikom malo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (intencia liečiť, spontánna reakcia/ukončenie = zlyhanie). Priemerné zvýšenie východiskovej hodnoty počtu CD4+ buniek po 48. týždni bolo 207 buniek/mm³ pre nelfinavir a 203 buniek/mm³ v skupine fosamprenavir/ritonavir. Virologické zlyhanie bolo väčšie v skupine s nelfinavirom (17 %) ako v skupine fosamprenavir/ritonavir (7 %). Liečba vznikajúcej NRTI rezistencie bola významne menej častá v skupine fosamprenavir/ritonavir v porovnaní s nelfinavirom (13 % oproti 57 %; p<0,001).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti nelfinaviru sa prehodnotili u zdravých dobrovoľníkov a pacientov infikovaných HIV. Medzi zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi infikovanými HIV sa nepozorovali podstatné rozdiely.

Absorbcia: po podaní jednej alebo viacerých perorálnych dávok 500 až 750 mg (dve až tri 250 mg tablety) s jedlom sa maximálne plazmatické koncentrácie nelfinaviru dosiahli po 2 až 4 hodinách.

Po viacerých 750 mg dávkach podávaných každých 8 hodín po dobu 28 dní (rovnovážny stav) boli priemerné hodnoty maximálnych plazmatických koncentrácií (C_{max}) 3 - 4 µg/ml a hodnoty plazmatických koncentrácií pred podaním nasledujúcej dávky (minimálne) boli 1 - 3 µg/ml. Po podaní jednej dávky sa pozorovalo vyššie zvýšenie plazmatickej koncentrácie nelfinaviru, než by zodpovedalo veľkosti dávky; avšak pri podávaní viacnásobných dávok sa tento účinok nepozoroval.

Farmakokinetická štúdia na HIV-pozitívnych pacientoch porovnávala viacnásobné dávky 1 250 mg dvakrát denne (BID) s viacnásobnými dávkami 750 mg trikrát denne (TID) počas 28 dní. Pacienti užívajúci VIRACEPT BID (n = 10) dosiahli C_{max} nelfinaviru 4,0 ± 0,8 µg/ml a minimálna koncentrácia ráno bola 2,2 ± 1,3 µg/ml a večer 0,7 ± 0,4 µg/ml. Pacienti užívajúci VIRACEPT TID (n = 11) dosiahli maximálnu plazmatickú koncentráciu nelfinaviru (C_{max}) 3,0 ± 1,6 µg/ml a minimálna koncentrácia ráno bola 1,4 ± 0,6 µg/ml a večer 1,3 ± 0,5 µg/ml. Rozdiel medzi minimálnymi koncentraciami ráno a popoludní, alebo večer pre režimy TID a BID sa pozoroval aj u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol liek podávaný presne v 8- alebo 12-hodinových intervaloch.

Farmakokinetika nelfinaviru je pri režimoch BID a TID podobná. U pacientov AUC_{0-24} nelfinaviru pri podávaní 1 250 mg BID bola 62,8 ± 15,7 µg.h/ml (n = 10) a pri podávaní 750 mg TID bola 43,6 ± 17,8 µg.h/ml (n = 11). Najnižšie expozície lieku ostávajú najmenej dvadsaťnásobne vyššie ako priemerné IC_{95} počas celého dávkovacieho intervalu pre oba režimy. Klinický význam meraní intenzity lieku *in vitro* a klinický výsledok neboli stanovené. Po podaní jednej dávky sa pozorovalo vyššie zvýšenie plazmatickej koncentrácie nelfinaviru, než by zodpovedalo veľkosti dávky; avšak pri podávaní viacnásobných dávok sa tento účinok nepozoroval.

Absolútna biologická dostupnosť VIRACEPTU nebola stanovená.

Vplyv jedla na perorálnu absorpciu

Príjem potravy zvyšuje expozíciu nelfinaviru a znižuje jeho farmakokinetickú variabilitu v porovnaní so stavom nalačno. V jednej klinickej štúdii dostali zdraví dobrovoľníci jednorazovú dávku 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety) nalačno alebo po nasýtení (tri jedlá s rozličným kalorickým obsahom a obsahom tukov). V druhej štúdii dostali zdraví dobrovoľníci jednorazovú dávku 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety) nalačno alebo po nasýtení (dve jedlá s rozličným obsahom tukov). Výsledky z týchto dvoch štúdií sú zhrnuté nižšie.

Zvýšenie AUC, C_{max} a T_{max} nelfinaviru v stave po nasýtení v porovnaní so stavom nalačno po podaní 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety)

Počet kcal	% tukov	Počet dobrovoľníkov	Násobok zvýšenia AUC	Násobok zvýšenia C _{max}	Zvýšenie T _{max} (hod.)
125	20	n = 21	2,2	2,0	1,00
500	20	n = 22	3,1	2,3	2,00
1 000	50	n = 23	5,2	3,3	2,00

Zvýšenie AUC, C_{max} a T_{max} nelfinaviru v stave po nasýtení jedlom s nízkym obsahom tukov (20 %) oproti jedlu s vysokým obsahom tukov (50 %) v porovnaní so stavom nalačno po podaní 1 250 mg VIRACEPTU (5 x 250 mg tablety)

Počet kcal	% tukov	Počet dobrovoľníkov	Násobok zvýšenia AUC	Násobok zvýšenia C _{max}	Zvýšenie T _{max} (hod.)
500	20	n = 22	3,1	2,5	1,8
500	50	n = 22	5,1	3,8	2,1

Expozícia nelfinaviru sa zvyšuje so zvyšujúcim sa počtom kalórií alebo zvyšujúcim sa obsahom tukov v potrave prijatej s VIRACEPTOM.

Distribúcia: Nelfinavir sa v sére značne viaže na bielkoviny (≥ 98 %). Odhadovaný distribučný objem u zvierat a ľudí je 2 – 7 l/kg, ktorý prevažuje objem celkovej telesnej vody, a poukazuje na výraznú distribúciu nelfinaviru do tkanív.

Metabolizmus: *In vitro* štúdie dokazujú mnohopočetné izoformy cytochrómu P-450 vrátane CYP3A, CYP2C19/C9 a CYP2D6, ktoré sú zodpovedné za metabolizmus nelfinaviru. V plazme sa zistili jeden hlavný a niekoľko vedľajších oxidačných metabolitov. Hlavný oxidačný metabolit M8 (*terciárny butylhydroxynelfinavir*) má *in vitro* antivírusovú aktivitu, ktorá sa rovná pôvodnému lieku a jeho tvorba je katalyzovaná polymorfným cytochrómom CYP2C19. Zdá sa, že ďalšia degradácia M8 je katalyzovaná pomocou CYP3A4. U jedincov s normálnou aktivitou CYP2C19 sú plazmatické hladiny tohto metabolitu približne 25 % z celkovej plazmatickej koncentrácie odpovedajúce nelfinaviru. Očakáva sa, že u jedincov so zníženým metabolizmom CYP2C19 alebo u pacientov, ktorí súbežne dostávajú silné inhibítory CYP2C19 (pozri časť 4.5) budú plazmatické hladiny nelfinaviru zvýšené, zatiaľ čo hladiny *terciárneho butylhydroxynelfinaviru* budú zanedbateľné alebo nemerateľné.

Eliminácia: odhadovaný klírens po perorálnom podaní jednej dávky (24 - 33 l/h) a viacnásobných dávok (26 - 61 l/h) poukazuje na to, že nelfinavir má priemernú až vysokú biologickú dostupnosť v pečeni. Terminálny plazmatický polčas je za normálnych okolností v rozpätí 3,5 až 5 hodín. Väčšina (87 %) perorálnej 750 mg dávky obsahujúcej ¹⁴C-nelfinavir sa zachytila v stolici; celková rádioaktivita stolice pozostávala z rádioaktivity nelfinaviru (22 %) a rádioaktivity mnohých oxidačných metabolitov (78 %). Len 2 % dávky sa zachytili v moči a ich hlavnou zložkou bol nemetabolizovaný nelfinavir.

Farmakokinetika v osobitých skupinách populácie:

Deti:

Klírens po podaní perorálnej dávky nelfinaviru je u detí vo veku 2 až 13 rokov približne 2- až 3-krát vyšší ako u dospelých s výraznými interindividuálnymi rozdielmi. Po podaní perorálneho prášku alebo tabliet VIRACEPTU s jedlom v dávke približne 25 – 30 mg/kg TID sa dosahujú rovnovážne plazmatické koncentrácie podobné koncentráciám, aké sa dosiahli u dospelých pacientov, ktorí užívajú dávku 750 mg TID.

Farmakokinetika nelfinaviru sa skúmala v 5 štúdiách s účasťou pediatrických pacientov od narodenia do veku 13 rokov. Pacienti dostávali VIRACEPT buď trikrát denne alebo dvakrát denne s potravou alebo hlavným jedlom. Režim dávkovania a súvisiace hodnoty AUC₂₄ sú zhrnuté nižšie.

Súhrn AUC₂₄ nelfinaviru v rovnovážnom stave v pediatrických štúdiách

Protokol č.	Režim dávkovania ¹	N ²	Vek	Príjem potravy s Viraceptom	AUC ₂₄ (mg.h/l) aritmetická stredná hodnota ± SD
AG1343-524	20 (19 - 28) mg/kg TID	14	2 - 13 rokov	prášok s mliekom, detskou výživou, kašou alebo vodou ako súčasť ľahkého jedla, alebo tableta užitá s ľahkým jedlom	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48 - 60) mg/kg BID	6	3 - 11 rokov	s jedlom	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34 - 43) mg/kg TID	4	2 - 9 mesiacov	s mliekom	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55 - 83) mg/kg BID	12	2 - 9 mesiacov	s mliekom	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14 - 56) mg/kg BID	10	6 týždňov	prášok s vodou, mliekom, detskou výživou, sójovou detskou výživou, sójovým mliekom alebo výživovými doplnkami	44,1 ± 27,4
			1 týždeň	45,8 ± 32,1	

¹ Dávka určená protokolom (skutočný rozsah dávkovania)

² N: počet jedincov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť farmakokinetické výsledky

Hodnoty údolnej koncentrácie (C_{trough}) nie sú v tabuľke uvedené, pretože nie sú k dispozícii zo všetkých štúdií.

Farmakokinetické údaje sú taktiež k dispozícii od 86 pacientov (vo veku od 2 do 12 rokov), ktorí dostávali VIRACEPT v dávke 25 – 35 mg/kg TID v štúdiu AG1343-556. Farmakokinetické údaje zo štúdie AG1343-556 boli variabilnejšie než údaje z iných štúdií, ktoré sa uskutočnili s pediatrickou populáciou; 95 %-ný interval spoľahlivosti pre AUC₂₄ bol 9 až 121 mg.hr/l.

Vo všeobecnosti je použitie VIRACEPTU v pediatrickej populácii spojené s vysoko variabilnou expozíciou lieku. Príčina tejto vysokej variability nie je známa, avšak môže byť podmienená inkonzistentným príjmom potravy u pediatrických pacientov.

Starší pacienti:

Nie sú dostupné žiadne údaje o starších pacientoch.

Poškodenie funkcie pečene:

Farmakokinetika nelfinaviru po opakovanom dávkovaní sa u HIV pozitívnych pacientov s insuficienciou pečene neskúmala.

Farmakokinetika nelfinaviru po jednej dávke 750 mg sa skúmala u pacientov s poškodením funkcie pečene a u zdravých dobrovoľníkov. V skupinách pacientov s poškodením funkcie pečene (Child-Turcotte triedy A až C) sa pozorovalo 49 % - 69 % zvýšenie AUC nelfinaviru v porovnaní so skupinou zdravých dobrovoľníkov. Na základe výsledkov tejto štúdie nemôžu byť poskytnuté

špecifické odporúčania pre dávkovanie nelfinaviru. V druhej štúdii sa hodnotila farmakokinetika nelfinaviru v rovnovážnom stave (v dávke 1 250 mg dvakrát denne počas 2 týždňov) u HIV-séronegatívnych jedincov s miernym poškodením funkcie pečene (Child-Pugh triedy A; n = 6) alebo so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh triedy B; n = 6). V porovnaní s kontrolnou skupinou jedincov so zdravou funkciou pečene sa hodnoty AUC a C_{max} nelfinaviru významne nelíšili u jedincov s miernym poškodením funkcie pečene, avšak boli zvýšené o 62 % a 22 % (v uvedenom poradí) u jedincov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Počas štúdií *in vitro* draslíkové kanály v klonovaných ľudských srdcových bunkách (hERG) boli inhibované vysokými koncentráciami nelfinaviru a jeho aktívnym metabolitom M8. Draslíkové kanály hERG boli inhibované v 20 % nelfinavirom, ktorého koncentrácie sú približne 4- až 5-násobne vyššie a koncentráciami M8, ktoré sú približne 70-násobne vyššie ako priemerné voľné terapeutické hladiny u ľudí. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky naznačujúce predĺženie QT-intervalu na EKG pri podobných dávkach u psov alebo v izolovanom srdcovom tkanive. Klinický význam týchto údajov *in vitro* nie je známy. Avšak na základe údajov o liekoch, ktoré predlžujú QT-interval, blokovanie draslíkových kanálov hERG o > 20 % môže byť klinicky významné. Preto sa má v prípadoch predávkovania (pozri časť 4.9) zvážiť možnosť predĺženia QT-intervalu.

Akútna a chronická toxicita: štúdie zamerané na akútnu a chronickú toxicitu po perorálnom podaní sa uskutočnili u myší (500 mg/kg/deň), potkanov (až do 1 000 mg/kg/deň) a opíc (až do 800 mg/kg/deň). U potkanov sa zistila zvýšená hmotnosť pečene a hypertrofia folikulárnych buniek štítnej žľazy, ktorá bola závislá od dávky. U opíc sa pozoroval úbytok telesnej hmotnosti a celkový fyzický úpadok spolu so všeobecnými znakmi toxického účinku na gastrointestinálny trakt.

Mutagenita: štúdie *in vitro* a *in vivo* s metabolickou aktiváciou alebo bez metabolickej aktivácie preukázali, že nelfinavir nemá mutagénny alebo genotoxický účinok.

Karcinogenita: V štúdii karcinogenity u myší a potkanov bol v trvaní dvoch rokov perorálne podávaný nelfinavirmesilát. U myší podanie do 1 000 mg/kg/deň nepreukázalo žiaden dôkaz o onkogénnom účinku. Podávanie 1 000 mg/kg/deň potkanom viedlo k zvýšenému výskytu folikulárneho bunkového adenómu a karcinómu štítnej žľazy v porovnaní s kontrolou. Systémové expozície boli 3- až 4-krát vyššie ako u ľudí, ktorým boli podávané terapeutické dávky. Podávanie 300 mg/kg/deň viedlo k zvýšenému výskytu folikulárneho bunkového adenómu štítnej žľazy. Dokázalo sa, že dlhodobá liečba nelfinavirom u potkanov viedla k účinkom zhodným s enzýmovou indukciou, ktorá predisponovala potkanov, ale nie ľudí, k novotvarom štítnej žľazy. Váha dôkazov naznačuje, že nelfinavir u ľudí pravdepodobne nepôsobí karcinogénne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Každá tableta obsahuje nasledujúce pomocné látky:

Jedno tablety:

Kremičitan vápenatý,
Kros повідón,
Magnéziumstearát,
Indigokarmín (E132) vo forme prášku.

Povlak tablety:

Hypromelóza,
Triacetátglycerol.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúce v pôvodnom obale. Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

VIRACEPT filmom obalené tablety sa dodávajú v HDPE plastových fľašiach obsahujúcich 270 alebo 300 tabliet, s HDPE bezpečnostným uzáverom s ochranným polyetylénovým páskom. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/97/054/004 – EU/1/97/054/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. januára 1998
Dátum posledného predĺženia: 23. januára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

VIRACEPT 50 mg/g perorálny prášok:

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

VIRACEPT 250 mg filmom obalené tablety:

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

Tlačená písomná informácia o lieku pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Plán riadenia rizík

MAH sa zaväzuje, že vykoná štúdie a uskutoční ďalšie aktivity súvisiace s dohľadom nad liekom, ktoré sú podrobne opísané v Pláne dohľadu nad liekom, schválenom vo verzii 1, datovaná 30. júla 2007, Plánu riadenia rizík (RMP) uvedenej v Module 1.8.2. žiadosti o registráciu a akejkolvek následnej aktualizácii RMP schválenej CHMP.

V súlade so Smernicou CHMP o systémoch riadenia rizík liekov na humánne použitie sa aktualizovaný RMP má predložiť v rovnakom čase ako najbližšia Periodická aktualizovaná správa o bezpečnosti (PSUR).

Aktualizovaný RMP sa má okrem toho predložiť

- Keď sa získajú nové údaje, ktoré môžu ovplyvniť súčasné Bezpečnostné špecifikácie, Plán dohľadu nad liekom alebo aktivity na minimalizovanie rizík
- Do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (pre dohľad nad liekom alebo minimalizovanie rizík)
- Na žiadosť Európskej liekovej agentúry

PSUR: Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude podávať PSURy v ročných intervaloch.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Text na vonkajšom obale

1. NÁZOV LIEKU

Viracept 50 mg/g perorálny prášok
Nelfinavir

2. LIEČIVO

Fľaša obsahuje 144 g perorálneho prášku. Každý gram perorálneho prášku obsahuje nelfinavirmesilát, čo zodpovedá 50 mg nelfinaviru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje sladidlo aspartám (E951), palmitát sacharózy, draslík, prírodnú a syntetickú príchuť a ďalšie zložky. Ďalšie informácie, pozri Písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

144 g perorálneho prášku

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Liek nerieďte vo fľaške

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C
Uchovávajte v pôvodnom obale

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/054/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

viracept 50 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Text na štítku fľaše

1. NÁZOV LIEKU

Viracept 50 mg/g perorálny prášok
Nelfinavir

2. LIEČIVO

Každý gram perorálneho prášku obsahuje 50 mg nelfinaviru (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje E95, palmitát sacharózy, draslík.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

144 g

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Liek neriedte vo fľaške

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C
Uchovávajte v pôvodnom obale

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

„Logo“

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/054/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Text na vonkajšom obale

1. NÁZOV LIEKU

Viracept 250 mg filmom obalené tablety
Nelfinavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 292,25 mg nelfinavirmesilátu, čo zodpovedá 250 mg nelfinaviru vo forme voľnej bázy.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje farbivo indigokarmín (E132) a ďalšie zložky.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

270 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

Uchovávajte v pôvodnom obale

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/054/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

viracept 250 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Text na štítku fľaše

1. NÁZOV LIEKU

Viracept 250 mg filmom obalené tablety
Nelfinavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg nelfinaviru (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

270 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

Uchovávajte v pôvodnom obale

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

„Logo“

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/01/097/054/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Text na vonkajšom obale

1. NÁZOV LIEKU

Viracept 250 mg filmom obalené tablety
Nelfinavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 292,25 mg nelfinavirmesilátu, čo zodpovedá 250 mg nelfinaviru vo forme voľnej bázy.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje farbivo indigokarmín (E132) a ďalšie zložky.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

300 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

Uchovávajte v pôvodnom obale

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/054/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

viracept 250 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Text na štítku fľaše

1. NÁZOV LIEKU

Viracept 250 mg filmom obalené tablety
Nelfinavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg nelfinavirmesilátu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

300 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

Uchovávajte v pôvodnom obale

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

„Logo“

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/97/054/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

VIRACEPT 50 mg/g perorálny prášok Nelfinavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo nepríjemný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Viracept a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Viracept
3. Ako užívať Viracept
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viracept
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRACEPT A NA ČO SA POUŽÍVA

Čo je Viracept

Viracept obsahuje liečivo nelfinavir, čo je inhibítorom proteáz. Patrí do skupiny liečiv nazývaných antiretrovirotiká.

Na čo sa Viracept používa

Viracept sa používa s inými antiretrovirotikami na:

- pôsobenie proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV); pomáha znižovať počet HIV častíc v krvi
- zvyšovanie počtu niektorých buniek vo Vašej krvi, ktoré pomáhajú bojovať proti infekcii; nazývajú sa biele krvinky CD4. Ich počet pri HIV infekcii obzvlášť klesá, čo vedie k zvýšenému riziku mnohých druhov infekcií.

Viracept nelieči HIV infekciu. Možno Vás naďalej budú postihovať infekcie či iné ochorenia zapríčinené HIV. Liečba Viraceptom nezabraňuje prenosu HIV na iné osoby krvou alebo pohlavným stykom. Z tohto dôvodu vždy musíte dbať na patričné preventívne opatrenia, aby nedošlo k nakazeniu vírusom iných osôb, kým užívate Viracept.

2. SKÔR AKO UŽIJETE VIRACEPT

Neužívajte Viracept,

- keď ste alergický (precitlivý) na nelfinavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek (sú uvedené v 6. časti Ďalšie informácie)
- ak užívate niektorý z liekov uvedených na začiatku časti 2. Užívanie iných liekov, Neužívajte Viracept.

Neužívajte Viracept, ak sa Vás niektorá z uvedených okolností týka.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Viraceptu

Pred začiatkom užívania Viraceptu informujte sa u lekára alebo lekárnik, ak:

- máte ťažkosti s obličkami
- máte vysokú hladinu cukru v krvi (cukrovku)
- máte zriedkavú poruchu krvi, vyskytujúcu sa v rodine (hemofiliu)
- máte ochorenie pečene spôsobené žltackou typu B alebo C; Váš lekár Vás zrejme bude pravidelne pozyvať na vyšetrenia krvi.

Ak sa Vás niektorá z uvedených okolností týka alebo ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Viraceptu sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Pacienti s ochorením pečene

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, ktorí sú liečení antiretrovírusovými liekmi, majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych nežiaducich účinkov na pečeň a môže byť potrebné vykonať u nich krvné testy na kontrolu funkcie pečene. Informujte svojho lekára, ak ste v minulosti mali ochorenie pečene.

Telesný tuk

Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela, čo je zapríčinené zmenami v rozložení tuku. Patrí sem strata tuku na nohách, rukách a tvári a zvýšené ukládanie tuku v oblasti brucha a v ďalších vnútorných orgánoch, zväčšenie prsníkov a nahromadenie tuku na zátylku („býčia šija“). Príčina a dlhodobé zdravotné následky týchto stavov v súčasnosti nie sú známe. Ak si všimnete zmeny rozloženia telesného tuku, vyhľadajte lekára.

Známky predošlých infekcií

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekcia a ochorenie mikroorganizmom, ktorý obvykle nie je príčinou choroby u zdravého človeka, ale najčastejšie u jednotlivca s poškodenými funkciami imunitného systému) v minulosti sa v krátkom čase po začatí liečby HIV infekcie môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím, okamžite informujte svojho lekára.

Ochorenie kostí (osteonekróza)

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Niektoré z nichých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné poľacenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria sem aj lieky, ktoré kupujete bez lekárskeho predpisu a rastlinné prípravky. Je to dôležité preto, že Viracept môže ovplyvniť pôsobenie niektorých iných liekov. Zároveň niektoré lieky môžu ovplyvniť pôsobenie Viraceptu.

Neužívajte Viracept a oznámte lekárovi alebo lekárnikovi, ak beriete niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky vyrobené na báze námeľa (ergotu) ako kabergolín, ergotamín alebo lizurid (na Parkinsonovu chorobu alebo migrénu)
- rastlinné prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (proti depresii a na zlepšenie nálady)
- rifampicín (na tuberkulózu (TBC))
- terfenadín alebo astemizol (na alergiu)
- pimozid (používa sa pri psychických poruchách)
- amiodaron alebo chinidín (na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)

- fenobarbital alebo karbamazepín (na liečbu kŕčov alebo epilepsie)
- triazolam alebo perorálny (užívaný ústne) midazolam (na uvoľnenie úzkosti alebo na navodenie spánku)
- cisaprid (na pálenie záhy alebo ťažkosti s tráviacim traktom)
- omeprazol (používa sa na liečbu vredov žalúdka alebo čriev)
- alfuzosín (na benígnu hypertrofiu prostaty (BPH), nezhubné zväčšenie prostaty)
- sildenafil (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH), zvýšenie krvného tlaku v pľúcnych cievach).
- simvastatín alebo lovastatín (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi)

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Viracept a oznámte to lekárovi alebo lekárnikovi. Ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Viraceptu sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Oznámte lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- akékoľvek iné lieky na liečbu HIV infekcie, ako napr. ritonavir, indinavir, sachinavir a delavirdín, amprenavir, efavirenz alebo nevirapín
- perorálne kontraceptíva (antikoncepcia); Viracept môže zablokovať pôsobenie antikoncepčných tabliet, preto sa počas liečby Viraceptom majú používať iné antikoncepčné metódy (napr. kondóm)
- blokátory vápnikových kanálov, napr. bepridil (na liečbu srdcových chorôb)
- imunosupresíva, napr. takrolimus alebo cyklosporín
- lieky, ktoré znižujú tvorbu žalúdočnej kyseliny, napr. lansoprazol
- flutikazón (na sennú nádchu)
- fenytoín (na liečbu kŕčov alebo epilepsie)
- metadón (na liečbu drogovej závislosti)
- sildenafil (na navodenie alebo udržanie erekcie)
- tadalafil (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH) alebo na navodenie a udržanie erekcie)
- vardenafil (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH) alebo na navodenie a udržanie erekcie)
- ketokonazol, itrakonazol alebo flukonazol (na liečbu plesňových infekcií)
- rifabutín, erytromycín alebo klaritromycín (na liečbu bakteriálnych infekcií)
- injekčne podávaný midazolam alebo diazepam (na uvoľnenie úzkosti alebo na navodenie spánku)
- fluoxetín, paroxetín, imipramín, amitriptylín alebo trazodón (proti depresii)
- atorvastatín alebo iné statíny (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi).
- salmeterol (na astmu alebo chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (COPD))
- warfarín (na zníženie rizika vzniku krvných zrazenín v tele)
- kolchicín (na záchvaty dny alebo stredoziemnú horúčku)
- bosentan (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH)).

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka alebo ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Viraceptu sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Užívanie Viraceptu s jedlom a nápojmi

Viracept užívajte s jedlom. Pomáha to organizmu získať z lieku čo najväčšiu prospešnosť.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Poradte sa s lekárom skôr, ako začnete užívať Viracept, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.

- Počas liečby Viraceptom nedojčíte, pretože vírus HIV sa môže preniesť na dieťa.
- Viracept môže zablokovať účinok perorálnych antikoncepčných tabliet, preto by ste počas liečby Viraceptom mali používať iné antikoncepčné metódy (napr. kondóm).
- Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by užívanie Viraceptu mohlo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo používať náradie či obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Viraceptu

- Tento liek obsahuje sacharózu, čo je druh cukru. Ak je Vám známe, že neznášate alebo zle trávite niektoré cukry (máte intoleranciu na niektoré cukry), poraďte sa s lekárom pred začiatkom užívania tohto lieku. Jedna dávka obsahuje až 5,9 miligramov sacharózy, čo treba brať do úvahy u pacientov s cukrovkou (diabetes mellitus).
- Tento liek obsahuje aspartám, čo je zdroj fenylalanínu. Pre ľudí s fenylketonúriou môže byť škodlivý.
- Tento liek prakticky neobsahuje draslík – v jednej dávke je menej než 1 mmol (39 miligramov) draslíka.

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka alebo ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Viraceptu sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

3. AKO UŽÍVAŤ VIRACEPT

Vždy užívajte Viracept presne tak, ako Vám povedal lekár. Ak nie ste si niečím istý, pýtajte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Dôsledne dodržiavajte, prosím, tieto pokyny, aby bol Viracept pre Vás čo najprospešnejší.

Prášok Viraceptu je určený ľuďom, ktorí nemôžu brať tablety. Tablety Viraceptu sa vo všeobecnosti odporúčajú dospelým a starším deťom. Pre mladšie deti, ktoré sú schopné brať tablety, namiesto perorálneho prášku možno použiť tablety. Ak si prajete užívať tablety, prečítajte si, prosím, Písomnú informáciu pre používateľov o lieku Viracept 250 mg tablety.

Ako pripraviť Viracept

Do škatuľky s liekom sú priložené dve odmerné lyžice:

- biela 1-gramová (1 g) odmerná lyžica
- modrá 5-gramová (5 g) odmerná lyžica.

Odmerajte dávku prášku, čo je zarovnaná odmerná lyžica. Môžete použiť držadlo druhej odmernej lyžice na odstránenie prebytočného prášku (pozri obrázok nižšie).



- Prášok môžete zmiešať s malým množstvom vody, mlieka, detskej výživy, sójovej detskej výživy, sójového mlieka, výživových tekutých doplnkov alebo kaše.
- Ak zmiešate prášok, ale nespotrebujete ho hneď, môžete ho uschovať najviac na 6 hodín v chladničke.
- Prášok nemiešajte s pomarančovým džúsom, jablkovou šťavou či inými kyslými tekutinami a jedlami. Pridávajú lieku horkú chuť.
- Nepridávajte tekutinu k prášku v pôvodnom obale lieku.

Užívanie lieku

- **Viracept užívajte s jedlom. Pomáha to organizmu získať z lieku čo najväčšiu prospešnosť.**
- Užite celú dávku zmesi, ktorú ste pripravili. Tak budete mať istotu, že ste dostali správnu dávku lieku.
- Užívajte každú dávku v správnom čase každý deň. Tým sa podporuje čo najlepšie pôsobenie lieku.
- Neprerušujte užívanie lieku bez toho, aby ste sa najprv neporadili o tom s lekárom.

Akú dávku lieku treba užívať

Dospelí a deti staršie ako 13 rokov

Prášok Viraceptu sa môže užívať s jedlom buď dvakrát, alebo trikrát denne. Nižšie uvedená tabuľka 1 znázorňuje zvyčajné dávkovanie.

Tabuľka 1

Dávka podávaná dospelým alebo deťom starším ako 13 rokov			
Ako často treba liek brať	Počet odmerných lyžíc		Akú dávku si treba zakaždým zobrať (v gramoch)
	modrá odmerná lyžica (5 g)	biela odmerná lyžica (1 g)	
dvakrát denne	5	-	25 g
trikrát denne	3	-	15 g

Deti vo veku 3 až 13 rokov

Pre deti vo veku 3 až 13 rokov sa odporúča dávka prášku Viracept podľa ich telesnej hmotnosti. Liek budete dieťaťu podávať s jedlom buď dvakrát, alebo trikrát denne.

Rôzne spôsoby podávania sú znázornené v samostatných tabuľkách uvedených nižšie.

- **Tabuľka 2:** Ak podávate liek dieťaťu **dvakrát denne**, dáva sa zakaždým 50 – 55 mg nefinaviru na každý kilogram telesnej hmotnosti.
- **Tabuľka 3:** Ak podávate liek dieťaťu **trikrát denne**, dáva sa zakaždým 25 – 35 mg nefinaviru na každý kilogram telesnej hmotnosti.

Tabuľka 2

Dávka podávaná dvakrát denne deťom vo veku 3 až 13 rokov				
Telesná hmotnosť dieťaťa	Počet odmerných lyžíc			Akú dávku si treba zakaždým zobrať (v gramoch)
	modrá odmerná lyžica (5 g)	plus	biela odmerná lyžica (1 g)	
7,5 až 8,5 kg	1	plus	3	8 g
8,5 až 10,5 kg	2		-	10 g
10,5 až 12 kg	2	plus	2	12 g
12 až 14 kg	2	plus	4	14 g
14 až 16 kg	3	plus	1	16 g
16 až 18 kg	3	plus	3	18 g
18 až 22 kg	4	plus	1	21 g
nad 22 kg	5		-	25 g

Tabuľka 3

Dávka podávaná trikrát denne deťom vo veku 3 až 13 rokov			
Telesná hmotnosť dieťaťa	Počet odmeriek		Akú dávku si treba zakaždým zobrať (v gramoch)
	modrá odmerka (5 g)	biela odmerka (1 g)	
7,5 až 8,5 kg	1		5 g
8,5 až 10,5 kg	1	plus	6 g
10,5 až 12 kg	1	plus	7 g
12 až 14 kg	1	plus	8 g
14 až 16 kg	2		10 g
16 až 18 kg	2	plus	11 g
18 až 22 kg	2	plus	13 g
nad 22 kg	3		15 g

Ak užijete viac Viraceptu, ako máte

Ak užijete viac Viraceptu, ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom alebo choďte do nemocnice. Vezmite si balenie lieku so sebou. Veľmi veľké dávky Viraceptu môžu okrem iného spôsobiť poruchy srdcového rytmu.

Ak zabudnete užiť Viracept

Ak zabudnete užiť dávku lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete.

- Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte.
- Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú.

Ak prestanete užívať Viracept

Neprerušujte užívanie lieku bez toho, aby ste sa na prv neporadili o tom s lekárom. Užívajte každú dávku v správnom čase každý deň. Tým sa podporuje čo najlepšie pôsobenie lieku.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Viracept môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nižšie uvedené vedľajšie účinky.

Ihneď vyhľadajte lekára, ak si všimnete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **Alergické reakcie.** Medzi ich prejavy patria ťažkosti pri dýchaní, horúčka, svrbenie, opuch tváre a kožné vyrážky, z ktorých sa niekedy môžu vytvoriť pľuzgiere.
- **Zvýšená krvácanosť, ak máte hemofiliu.** Ak máte hemofiliu typu A alebo B, v zriedkavých prípadoch dochádza k zvýšenému krvácaniu.
- **Ochorenie kostí (osteonekróza).** Prejavmi sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti).
- **Infekcia.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekcia a ochorenie mikroorganizmom, ktorý obvykle nie je príčinou choroby u zdravého človeka, ale najčastejšie u jednotlivca s poškodenými funkciami imunitného systému) v minulosti sa v krátkom čase po začatí liečby HIV infekcie môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, čo mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Ďalšie možné vedľajšie účinky, o ktorých by ste sa mali porozprávať s lekárom

Ak pocítite niektorý z vedľajších účinkov v tomto zozname alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Veľmi časté (postihujú viac než 1 z 10 ľudí):

- hnačka.

Časté (postihujú menej než 1 z 10 ľudí):

- vyrážky
- plynatosť
- pocit nevoľnosti
- nízky počet istého druhu bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (neutrofilly)
- abnormálne výsledky krvných testov, ktorými sa zisťuje funkcia pečene a svalov

Menej časté (postihujú menej než 1 zo 100 ľudí):

- nevoľnosť
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu); medzi prejavy patria silné bolesti žalúdka, ktoré sa šíria do chrbta.
- Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela, čo je zapríčinené zmenami v rozložení tuku. Patrí sem strata tuku na nohách, rukách a tvári a zvýšené ukladanie tuku v oblasti brucha a v ďalších vnútorných orgánoch, zvýšenie prsníkov a nahromadenie tuku na zátylku („býčia šija“). Príčina a dlhodobé zdravotné následky týchto stavov v súčasnosti nie sú známe.

Zriedkavé (postihujú menej než 1 z 1 000 ľudí):

- zožltnutie kože a očí; môže to byť známka ochorenia pečene ako zápal pečene (hepatitída) alebo žltáčka
- ťažká forma vyrážok (erythema multiforme)
- opuch brucha
- vysoká hladina cukru v krvi (cukrovka) alebo zhoršovanie cukrovky.
- Zriedkavo boli hlásené bolesti svalov, krehkosť alebo slabosť svalov, najmä pri kombinovanej antiretrovírusovej liečbe s inhibítormi proteáz a nukleozidovými analógmi. V zriedkavých prípadoch boli tieto svalové ťažkosti vážne a spôsobili rozpad svalov (rabdomyolýzu).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli taktiež nahlásené:

- kombinovaná antiretrovírusová liečba môže tiež spôsobiť zvýšenú hladinu kyseliny mliečnej a cukru v krvi, hyperlipémiu (zvýšenú hladinu tukov v krvi) a rezistenciu na inzulín (porucha účinku inzulínu – bunky sa stanú odolné na inzulín).
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- pľúcne ochorenie (zápal pľúc, pneumónia)
- u pacientov podstupujúcich túto liečbu alebo liečbu iným inhibítormi proteáz boli hlásené prípady cukrovky (diabetes mellitus) alebo zvýšenej hladiny cukru v krvi.

Vedľajšie účinky u detí

V klinických štúdiách dostalo Viracept približne 400 detí (vo veku od 0 do 13 rokov). Vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali u detí, sú podobné tým, aké sa pozorovali u dospelých. Najčastejšie hláseným vedľajším účinkom u detí je hnačka. Vedľajšie účinky len zriedka viedli k prerušeniu užívania Viraceptu.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRACEPT

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli.

- Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Uchovávajúte v pôvodnom obale.
- Zmiešaný roztok možno uchovávať v chladničke najviac 6 hodín.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viracept obsahuje

- Liečivo v lieku Viracept je nelfinavir. Jeden gram perorálneho prášku obsahuje množstvo nelfinavirmesilátu, čo predstavuje 50 mg nelfinaviru.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, maltodextrín, dihydrogenfosforečnan draselný, krospovidón, hydroxypropylmetylcelulóza, aspartám (E951), palmitát sacharózy a prírodná a syntetická príchuť.

Ako vyzerá Viracept a obsah balenia

Viracept 50 mg/g perorálny prášok je biely až sivobiely prášok. Dodáva sa v plastových fľašiach s plastovým viečkom odolným proti otvoreniu deťmi. Jedna fľaša obsahuje 144 gramov prášku a dodáva sa s 1-gramovou (bielou) a 5-gramovou (modrou) odmernou lyžicou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

Malta
(See United Kingdom)

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 77 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

VIRACEPT 250 mg filmom obalené tablety Nelfinavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo nepríjemný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Viracept a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Viracept
3. Ako užívať Viracept
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viracept
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE VIRACEPT A NA ČO SA POUŽÍVA

Čo je Viracept

Viracept obsahuje liečivo nelfinavir, čo je inhibítorom proteáz. Patrí do skupiny liečiv nazývaných antiretrovirotiká.

Na čo sa Viracept používa

Viracept sa používa s inými antiretrovirotikami na:

- pôsobenie proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV); pomáha znižovať počet HIV častíc v krvi
- zvyšovanie počtu niektorých buniek vo Vašej krvi, ktoré pomáhajú bojovať proti infekcii; nazývajú sa biele krvinky CD4. Ich počet pri HIV infekcii obzvlášť klesá, čo vedie k zvýšenému riziku mnohých druhov infekcií.

Viracept nelieči HIV infekciu. Možno Vás naďalej budú postihovať infekcie či iné ochorenia zapríčinené HIV. Liečba Viraceptom nezabraňuje prenosu HIV na iné osoby krvou alebo pohlavným stykom. Z tohto dôvodu vždy musíte dbať na patričné preventívne opatrenia, aby nedošlo k nakazeniu vírusom iných osôb, kým užívate Viracept.

2. SKÔR AKO UŽIJETE VIRACEPT

Neužívajte Viracept,

- keď ste alergický (precitlivý) na nelfinavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek (sú uvedené v 6. časti Ďalšie informácie)
- ak užívate niektorý z liekov uvedených na začiatku časti 2. Užívanie iných liekov, Neužívajte Viracept.

Neužívajte Viracept, ak sa Vás niektorá z uvedených okolností týka.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Viraceptu

Pred začiatkom užívania Viraceptu informujte sa u lekára alebo lekárnika, ak:

- máte ťažkosti s obličkami
- máte vysokú hladinu cukru v krvi (cukrovku)
- máte zriedkavú poruchu krvi, vyskytujúcu sa v rodine (hemofiliu)
- máte ochorenie pečene spôsobené žltackou typu B alebo C; Váš lekár Vás zrejme bude pravidelne pozyvať na vyšetrenia krvi.

Ak sa Vás niektorá z uvedených okolností týka alebo ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Viraceptu sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Pacienti s ochorením pečene

Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C, ktorí sú liečení antiretrovírusovými liekmi, majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych nežiaducich účinkov na pečeň a môže byť potrebné vykonať u nich krvné testy na kontrolu funkcie pečene. Informujte svojho lekára, ak ste v minulosti mali ochorenie pečene.

Telesný tuk

Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela, čo je zapríčinené zmenami v rozložení tuku. Patrí sem strata tuku na nohách, rukách a tvári a zvýšené ukládanie tuku v oblasti brucha a v ďalších vnútorných orgánoch, zväčšenie prsníkov a nahromadenie tuku na zátylku („býčia šija“). Príčina a dlhodobé zdravotné následky týchto stavov v súčasnosti nie sú známe. Ak si všimnete zmeny rozloženia telesného tuku, vyhľadajte lekára.

Známky predošlých infekcií

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekcia a ochorenie mikroorganizmom, ktorý obvykle nie je príčinou choroby u zdravého človeka, ale najčastejšie u jednotlivca s poškodenými funkciami imunitného systému) v minulosti sa v krátkom čase po začatí liečby HIV infekcie môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím, okamžite informujte svojho lekára.

Ochorenie kostí (osteonekróza)

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Niektoré z nichých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné poľacenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria sem aj lieky, ktoré kupujete bez lekárskeho predpisu a rastlinné prípravky. Je to dôležité preto, že Viracept môže ovplyvniť pôsobenie niektorých iných liekov. Zároveň niektoré lieky môžu ovplyvniť pôsobenie Viraceptu.

Neužívajte Viracept a oznámte lekárovi alebo lekárnikovi, ak beriete niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky vyrobené na báze námeľa (ergotu) ako kabergolín, ergotamín alebo lizurid (na Parkinsonovu chorobu alebo migrénu)
- rastlinné prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (proti depresii a na zlepšenie nálady)
- rifampicín (na tuberkulózu (TBC))
- terfenadín alebo astemizol (na alergiu)
- pimozid (používa sa pri psychických poruchách)
- amiodaron alebo chinidín (na liečbu nepravidelného srdcového rytmu)

- fenobarbital alebo karbamazepín (na liečbu kŕčov alebo epilepsie)
- triazolam alebo perorálny (užívaný ústne) midazolam (na uvoľnenie úzkosti alebo na navodenie spánku)
- cisaprid (na pálenie záhy alebo ťažkosti s tráviacim traktom)
- omeprazol (používa sa na liečbu vredov žalúdka alebo čriev)
- alfuzosín (na benígnu hypertrofiu prostaty (BHP), nezhubné zväčšenie prostaty)
- sildenafil (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH), zvýšenie krvného tlaku v pľúcnych cievach).
- simvastatín alebo lovastatín (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi)

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Viracept a oznámte to lekárovi alebo lekárnikovi. Ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Viraceptu sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Oznámte lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- akékoľvek iné lieky na liečbu HIV infekcie, ako napr. ritonavir, indinavir, sachinavir a delavirdín, amprenavir, efavirenz alebo nevirapín
- perorálne kontraceptíva (antikoncepcia); Viracept môže zablokovať pôsobenie antikoncepčných tabliet, preto sa počas liečby Viraceptom majú používať iné antikoncepčné metódy (napr. kondóm)
- blokátory vápnikových kanálov, napr. bepridil (na liečbu srdcových chorôb)
- imunosupresíva, napr. takrolimus alebo cyklosporín
- lieky, ktoré znižujú tvorbu žalúdočnej kyseliny, napr. lansoprazol
- flutikazón (na sennú nádchu)
- fenytoín (na liečbu kŕčov alebo epilepsie)
- metadón (na liečbu drogovej závislosti)
- sildenafil (na navodenie alebo udržanie erekcie)
- tadalafil (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH) alebo na navodenie a udržanie erekcie)
- verdenafil (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH) alebo na navodenie a udržanie erekcie)
- ketokonazol, itrakonazol alebo flukonazol (na liečbu plesňových infekcií)
- rifabutín, erytromycín alebo klaritromycín (na liečbu bakteriálnych infekcií)
- injekčne podávaný midazolam alebo diazepam (na uvoľnenie úzkosti alebo na navodenie spánku)
- fluoxetín, paroxetín, imipramín, amitriptylín alebo trazodón (proti depresii)
- atorvastatín alebo iné statíny (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi).
- salmeterol (na astmu alebo chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (COPD))
- warfarín (na zníženie rizika vzniku krvných zrazenín v tele)
- kolchicín (na záchvaty dny alebo stredozemnú horúčku)
- bosentan (na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH)).

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka alebo ak nemáte istotu, pred začiatkom užívania Viraceptu sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Užívanie Viraceptu s jedlom a nápojmi

Viracept užívajte s jedlom. Pomáha to organizmu získať z lieku čo najväčšiu prospešnosť.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

- Poradte sa s lekárom skôr, ako začnete užívať Viracept, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- Počas liečby Viraceptom nedojčíte, pretože vírus HIV sa môže preniesť na dieťa.
- Viracept môže zablokovať účinok perorálnych antikoncepčných tabliet, preto by ste počas liečby Viraceptom mali používať iné antikoncepčné metódy (napr. kondóm).
- Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by užívanie Viraceptu mohlo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo používať náradie či obsluhovať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ VIRACEPT

Vždy užívajte Viracept presne tak, ako Vám povedal lekár. Ak nie ste si ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Dôsledne dodržiavajte, prosím, tieto pokyny, aby bol Viracept pre Vás čo najprospešnejší.

Viracept v tablekách sa musí užívať ústami. Tablety sa prehltajú celé a majú sa užívať s jedlom. U dospelých a detských pacientov, ktorí nie sú schopní užiť tabletu, môžu Viracept tablety rozpustiť vo vode nasledujúcim spôsobom:

- Vložte tablety do pol pohára vody a premiešajte lyžičkou.
- Hneď po rozpadnutí tablety, premiešajte a užite zakalenú modrastú tekutinu.
- Aby ste užili celú dávku, opláchnite sklo pol pohárom vody a prehltnite

Kvôli horkej chuti sa neodporúča Viracept užívať s kyslými potravinami alebo džusmi (ako sú pomarančový džús, jablkový džús alebo jablková šťava).

Namiesto tabliet možno tiež použiť perorálny prášok Viracept 50 mg/g. Ak si prajete užívať prášok, prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre používateľov o lieku Viracept 50 mg/g perorálny prášok.

Užívanie lieku

- **Viracept užívajte s jedlom. Pomáha to organizmu vstáť z lieku čo najväčšiu prospešnosť.**
- Užite všetky dávky v správnom čase každý deň. Tým sa podporuje čo najlepšie pôsobenie lieku.
- Neprerušujte užívanie lieku bez toho, aby ste sa najprv neporadili o tom s lekárom.

Akú dávku lieku treba užívať

Dospelí a deti staršie ako 13 rokov

Tablety Viraceptu sa môžu užívať s jedlom, buď dvakrát, alebo trikrát denne. Nižšie uvedená tabuľka 1 znázorňuje zvyčajné dávkovanie.

Tabuľka 1

Dávka podávaná dospelým alebo deťom starším ako 13 rokov		
Ako často treba liek brať	Počet tabliet	Akú dávku si treba zakaždým zobrať (v miligramoch)
dvakrát denne	5	1 250 mg
trikrát denne	3	750 mg

Deti vo veku 3 až 13 rokov

Pre deti vo veku od 3 do 13 rokov sa odporúča dávka tabliet Viraceptu podľa ich telesnej hmotnosti. Pozorne sledujte zvyšovanie hmotnosti dieťaťa, aby sa zabezpečila zodpovedajúca celková denná dávka lieku.

- Keď Vaše dieťa váži 18 kg alebo viac, môže užívať tablety dvakrát alebo trikrát denne.
- Keď Vaše dieťa váži 18 kg alebo menej, musí užívať tablety trikrát denne.

Rôzne spôsoby podávania sú znázornené v samostatných tabuľkách uvedených nižšie.

- **Tabuľka 2:** Ak podávate liek dieťaťu **dvakrát denne** (deťom, ktoré vážia 18 kg alebo viac), dáva sa zakaždým 50 – 55 mg nefinaviru na každý kilogram telesnej hmotnosti.
- **Tabuľka 3:** Ak podávate liek dieťaťu **trikrát denne**, dáva sa zakaždým 25 – 35 mg nefinaviru na každý kilogram telesnej hmotnosti, **okrem detí, ktoré vážia od 10,5 do 12 kg, od 12 kg do 14 kg a od 18 do 22 kg.** Tieto deti budú dostávať rôzny počet tabliet s každým jedlom. Tabuľka tiež znázorňuje odporúčaný celkový počet tabliet Viraceptu deťom vzhľadom k ich hmotnosti.

Tabuľka 2

Dávka podávaná dvakrát denne deťom vo veku od 3 do 13 s hmotnosťou od 18 kg	
Telesná hmotnosť dieťaťa	Počet tabliet
18 až 22 kg	4
nad 22 kg	5

Tabuľka 3

Dávka podávaná trikrát denne deťom vo veku 3 až 13 rokov s hmotnosťou od 7,5 kg				
<u>Telesná hmotnosť pacienta v kg</u>	Odporúčaný počet tabliet s každým jedlom			Počet tabliet za deň
	Počet tabliet na raňajky	Počet tabliet na obed	Počet tabliet na večeru	
7,5 až 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 až 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 až 12 kg*	2	1	1	4
12 až 14 kg*	2	1	2	5
14 až 16 kg	2	2	2	6
16 až 18 kg	2	2	2	6
18 až 22 kg*	3	2	2	7
viac ako 22 kg	3	3	3	9

* Deti s týmito hmotnosťami dostávajú rôzny počet tabliet počas dňa. Váš doktor má monitorovať počet HIV častíc a počet CD4 bielych krviniek v krvi detí na zabezpečenie správneho účinku lieku.

Správny počet tabliet v každej dávke je veľmi dôležitý. Zabezpečte, aby Vaše dieťa užílo správny počet tabliet v každej dávke s jedlom, presne podľa hmotnosti dieťaťa.

Ak užívate viac Viraceptu, ako máte

Ak užívate viac Viraceptu, ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom alebo choďte do nemocnice. Vezmite si balenie lieku so sebou. Veľmi veľké dávky Viraceptu môžu okrem iného spôsobiť poruchy srdcového rytmu.

Ak zabudnete užiť Viracept

Ak zabudnete užiť dávku lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete.

- Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte.
- Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú.

Ak prestanete užívať Viracept

Neprerušujte užívanie lieku bez toho, aby ste sa najprv neporadili o tom s lekárom. Užívajte každú dávku v správnom čase každý deň. Tým sa podporuje čo najlepšie pôsobenie lieku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Viracept môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nižšie uvedené vedľajšie účinky.

Ihneď vyhľadajte lekára, ak si všimnete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **Alergické reakcie.** Medzi ich prejavy patria ťažkosti pri dýchaní, horúčka, svrbenie, opuch tváre a kožné vyrážky, z ktorých sa niekedy môžu vytvoriť pľuzgiere.
- **Zvýšená krvácavosť, ak máte hemofiliu.** Ak máte hemofiliu typu A alebo B, v zriedkavých prípadoch dochádza k zvýšenému krvácaniu.
- **Ochorenie kostí (osteonekróza).** Prejavmi sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti).
- **Infekcia.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekcia a ochorenie mikroorganizmom, ktorý obvykle nie je príčinou choroby u zdravého človeka, ale najčastejšie u jednotlivca s poškodenými funkciami imunitného systému) v minulosti sa v krátkom čase po začatí liečby HIV infekcie môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, čo mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov.

Ak spozorujete niektorý z uvedených príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Ďalšie možné vedľajšie účinky, o ktorých by ste sa mali porozprávať s lekárom

Ak pocítite niektorý z vedľajších účinkov v tomto zozname alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Veľmi časté (postihujú viac než 1 z 10 ľudí):

- hnačka.

Časté (postihujú menej než 1 z 10 ľudí):

- vyrážky
- plynatosť
- pocit nevoľnosti
- nízky počet istého druhu bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (neutrofilny)
- abnormálne výsledky krvných testov, ktorými sa zisťuje funkcia pečene a svalov.

Menej časté (postihujú menej než 1 zo 100 ľudí):

- nevoľnosť
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu); medzi prejavy patria silné bolesti žalúdka, ktoré sa šíria do chrbta.
- Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela, čo je zapríčinené zmenami v rozložení tuku. Patrí sem strata tuku na nohách, rukách a tvári a zvýšené ukladanie tuku v oblasti brucha a v ďalších vnútorných orgánoch, zväčšenie prsníkov a nahromadenie tuku na zátylku („býčia šija“). Príčina a dlhodobé zdravotné následky týchto stavov v súčasnosti nie sú známe.

Zriedkavé (postihujú menej než 1 z 1 000 ľudí):

- zožltnutie kože a očí; môže to byť známka ochorenia pečene ako zápal pečene (hepatitída) alebo žltáčka
- ťažká forma vyrážok (erythema multiforme)
- opuch brucha

- vysoká hladina cukru v krvi (cukrovka) alebo zhoršovanie cukrovky.
- Zriedkavo boli hlásené bolesti svalov, krehkosť alebo slabosť svalov, najmä pri kombinovanej antiretrovirovej liečbe s inhibítormi proteáz a nukleozidovými analógmi. V zriedkavých prípadoch boli tieto svalové ťažkosti vážne a spôsobili rozpad svalov (rabdomyolýzu).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli taktiež nahlásené:

- kombinovaná antiretrovirová liečba môže tiež spôsobiť zvýšenú hladinu kyseliny mliečnej a cukru v krvi, hyperlipémiu (zvýšenú hladinu tukov v krvi) a rezistenciu na inzulín (poruchu účinku inzulínu – bunky sa stanú odolné na inzulín).
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- pľúcne ochorenie (zápal pľúc, pneumónia)
- u pacientov podstupujúcich túto liečbu alebo liečbu iným inhibítorm proteáz boli hlásené prípady cukrovky (diabetes mellitus) alebo zvýšenej hladiny cukru v krvi.

Vedľajšie účinky u detí

V klinických štúdiách dostalo Viracept približne 400 detí (vo veku od 0 do 13 rokov). Vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali u detí, sú podobné tým, aké sa pozorovali u dospelých. Najčastejšie hláseným vedľajším účinkom u detí je hnačka. Vedľajšie účinky len zriedka viedli k prerušeniu užívania Viraceptu.

5. AKO UCHOVÁVAŤ VIRACEPT

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli.
- Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Uchovávajte v pôvodnom obale.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Viracept obsahuje

- Liečivo v lieku Viracept je nelfinavir. Jedna tableta obsahuje 250 mg nelfinaviru.
- Ďalšie zložky sú kremičitan vápenatý, krospovidón, magnéziumstearát, indigokarmín (E132) vo forme prášku, hypromelóza a triacetátglycerol.

Ako vyzerá Viracept a obsah balenia

Viracept filmom obalené tablety sa dodávajú v plastových fľašiach s plastovým viečkom odolným proti otvoreniu deťmi. Jedna fľaša obsahuje 270 alebo 300 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Roche Registration Limited
 c/ Falcon Way
 Shire Park
 Welwyn Garden City
 AL7 1TW
 Veľká Británia

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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) 548 438050

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

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

Slovenija

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

Ísland

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

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie