

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Flaskan innehåller 144 g oralt pulver. Varje gram oralt pulver innehåller nelfinavirmesilat vilket motsvarar 50 mg nelfinavir.

### Hjälpämnen:

- Innehåller sackarospalmitat: 10,0 mg per gram oralt pulver. 10,0 mg sackarospalmitat, som är en ester, motsvarar teoretiskt högst 5,9 mg sackaros när det är fullständigt hydrolyserat.
- Innehåller aspartam (E951): 20,0 mg aspartam per gram oralt pulver.
- Innehåller kalium: 50,0 mg dibasiskt kaliumfosfat vilket motsvarar 22,5 mg kalium per gram oralt pulver.

Se avsnitt 4.4

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Oralt pulver.

Vitt till benvitt amorft pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

VIRACEPT i kombination med antiretroviral behandling är indicerat för behandling av humant immunbrist virus- (HIV-1) infekterade vuxna, ungdomar och barn som är 3 år och äldre.

För patienter som tidigare behandlats med proteashämmare (PI) ska valet av nelfinavir baseras på individuella virala resistenstester och behandlingsbakgrund.

Se avsnitt 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med VIRACEPT bör inledas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion.

VIRACEPT administreras oralt och skall alltid tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

*Patienter äldre än 13 år:* VIRACEPT 250 mg tabletter rekommenderas för vuxna och större barn. (Se Produktresumé för VIRACEPT 250 mg tabletter). Den rekommenderade dosen VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver är **1250 mg två gånger dagligen eller 750 mg tre gånger per dag** till patienter som inte kan svälja tabletter. Alla patienter som är äldre än 13 år skall ta **antingen** 5 doseringsskedar av den blå 5 grams doseringsskeden 2 gånger dagligen **eller** 3 doseringsskedar av den blå 5 grams doseringsskeden tre gånger dagligen. Effekten av dosering två gånger dagligen har utvärderats vid jämförelse med dosering tre gånger dagligen främst hos patienter som inte tidigare behandlats med PI (se avsnitt 5.1).

Patienter mellan 3 och 13 år: Till barn är den rekommenderade begynnelsesdosen **50-55 mg/kg två gånger dagligen** eller **25-35 mg/kg kroppsvikt per dos vid dosering tre gånger dagligen**. Till barn som kan svälja tabletter kan VIRACEPT tabletter ges istället för oralt pulver. (Se Produktresumé för VIRACEPT tabletter.)

Den rekommenderade dosen av VIRACEPT oralt pulver, som skall ges **två gånger dagligen till barn mellan 3 och 13 år, ges genom att använda en kombination av både den vita 1-grams och den blå 5-grams doseringsskeden** och anges i följande tabell. Förskrivaren skall anvisa patienten hur man med hjälp av skaftet på den andra doseringsskeden stryker av för mycket pulver och får en slätstruken doseringssked.

<b>Dos som ska ges två gånger dagligen till barn i åldern 3 till 13 år</b>			
<u>Patientens kroppsvikt i kg</u>	<u>Blå doseringssked</u> 5 gram	<u>Vit doseringssked</u> 1 gram	<u>Totalt antal gram pulver per dos</u>
7,5 till 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 till 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 till 12 kg	2	plus 2	12 g
12 till 14 kg	2	plus 4	14 g
14 till 16 kg	3	plus 1	16 g
16 till 18 kg	3	plus 3	18 g
18 till 22 kg	4	plus 1	21 g
över 22 kg	5	-	25 g

Den rekommenderade dosen av VIRACEPT oralt pulver, som skall ges **tre gånger dagligen till barn mellan 3 och 13 år, ges genom att använda en kombination av både den vita 1-grams och den blå 5-grams doseringsskeden** och anges i följande tabell. Förskrivaren skall anvisa patienten hur man med hjälp av skaftet på den andra doseringsskeden stryker av för mycket pulver och får en slätstruken doseringssked.

<b>Dos som ska ges tre gånger dagligen till barn i åldern 3 till 13 år</b>			
<u>Patientens kroppsvikt i kg</u>	<u>Blå doseringssked</u> 5 gram	<u>Vit doseringssked</u> 1 gram	<u>Totalt antal gram pulver per dos</u>
7,5 till 8,5 kg	1	-	5 g
8,5 till 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 till 12 kg	1	plus 2	7 g
12 till 14 kg	1	plus 3	8 g
14 till 16 kg	2	-	10 g
16 till 18 kg	2	plus 1	11 g
18 till 22 kg	2	plus 3	13 g
över 22 kg	3	-	15 g

Oralt pulver kan blandas med en liten mängd vatten, mjölk, mjölkersättning, sojabaserad mjölkersättning, sojamjolk, kosttillskott eller pudding. När pulvret blandats ska hela blandningen intas för att uppnå full dos. Om blandningen inte intas genast måste den förvaras i kylskåp, men inte längre än 6 timmar. Syrlig föda eller juice (t ex apelsinjuice, äppeljuice eller äppelpuré) rekommenderas inte att användas i kombination med VIRACEPT då kombinationen kan ge en bitter smak. VIRACEPT oralt pulver ska inte blandas med vatten i originalförpackningen.

Nedsatt njur- eller leverfunktion: Det finns inga data som gäller särskilt för HIV-positiva patienter med nedsatt njurfunktion och därför kan inga specifika doseringsrekommendationer ges (se avsnitt 4.4). Nelfinavir metaboliseras och elimineras främst i levern. Det finns inte tillräckliga data från patienter med nedsatt leverfunktion och därför kan inga särskilda doseringsrekommendationer ges (se avsnitt 5.2). Försiktighet skall iakttas när VIRACEPT ges till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något av hjälpämnena.

Samtidig administrering med läkemedel med snävt terapeutiskt fönster och som är substrat till CYP3A4 [t ex terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kinidin, pimozid, triazolam, midazolam administrerat peroralt (avseende försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5), ergotaminderivat, lovastatin och simvastatin, alfuzosin och sildenafil när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension (för användning av sildenafil och andra PDE-5 hämmare hos patienter med erektil dysfunktion, se avsnitt 4.5)].

Potenta inducerare av CYP3A (t ex rifampicin, fenobarbital och karbamazepin) minskar nelfinavirs plasmakoncentrationer.

Samtidig administrering med rifampicin är kontraindicerat på grund av minskad exponering av nelfinavir. Läkare ska inte ge potenta inducerare av CYP3A4 i kombination med Viracept och ska överväga att använda andra alternativ då en patient tar VIRACEPT (se avsnitt 4.5).

Naturmedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas under behandling med nelfinavir på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och reducerad klinisk effekt av nelfinavir (se avsnitt 4.5).

VIRACEPT ska inte ges tillsammans med omeprazol på grund av en minskad exponering av nelfinavir och dess aktiva metabolit M8 (tert-butyl hydroxy nelfinavir). Detta kan leda till minskat virologiskt svar och möjlig resistens mot VIRACEPT (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienter skall informeras om att VIRACEPT inte botar HIV-infektion och att de kan fortsätta att utveckla infektioner eller andra HIV-relaterade sjukdomar samt att VIRACEPT inte har visats minska risken för överföring av HIV-infektion genom sexuella kontakter eller blodsmitta.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-inficerade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Leversjukdom: Säkerheten och effekten av nelfinavir har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som får antiretroviral kombinationsbehandling löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel om samtidig antiviral behandling mot hepatit B eller C pågår.

Patienter som sedan tidigare har leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad risk för abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas. Användningen av nelfinavir hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion har inte studerats. I frånvaro av sådana studier bör

försiktighet iakttas, eftersom det kan ske ökning av nelfinavirnivåerna och/eller ökning av leverenzymerna.

Patienter med nedsatt leverfunktion ska inte ges kinidin med VIRACEPT.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmassa), så har fall av osteonekros rapporterats främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Nedsatt njurfunktion: Eftersom nelfinavir i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det inte troligt att substansen kommer att avlägsnas signifikant vid hemodialys eller peritoneal dialys. Därför krävs inga särskilda försiktighetsmått eller dosjusteringar för dessa patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion ska inte ges kinidin med VIRACEPT.

Diabetes mellitus och hyperglykemi: Nydebuterad diabetes mellitus, hyperglykemi eller exacerbation av diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som behandlats med PI. I några av dessa fall var hyperglykemin allvarlig och i några fall också förenad med ketoacidosis. Många patienter hade andra komplicerade sjukdomstillstånd varav en del krävde behandling med läkemedel som kan inducera diabetes eller hyperglykemi.

Patienter med hemofili: Fall av ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hudhematom och hemartrosor har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B som behandlas med PI. Till vissa av dessa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsatte behandlingen med PI, eller återinsattes om behandlingen hade avbrutits. Ett kausalsamband har anförts även om verkningsmekanismen ej har fastställts. Patienter med blödarsjuka skall därför göras uppmärksamma på risken för ökad blödningsbenägenhet.

Lipodystrofi: Antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (förvärvad lipodystrofi) hos HIV-patienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa händelser är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismerna är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och proteashämmare samt lipoatrofi och nukleosidanaloger (NRTI). En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubningar ska behandlas på ett lämpligt sätt kliniskt (se avsnitt 4.8).

PDE-5 hämmare: Särskild försiktighet bör vidtas när sildenafil, tadalafil eller vardenafil förskrivs för behandling av erektil dysfunktion hos patienter som får VIRACEPT. Samtidig administrering av VIRACEPT tillsammans med dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer och kan resultera i associerade biverkningar såsom hypotoni, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av sildenafil som förskrivs för behandling av pulmonell arteriell hypertension med VIRACEPT är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare (statiner): HMG-CoA reductashämmare kan interagera med proteashämmare och öka risken för myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av proteashämmare med lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat. Andra HMG-CoA reductashämmare kan också interagera med proteashämmare och bör användas med försiktighet (t.ex. atorvastatin).

Hjälpämnen: VIRACEPT oralt pulver innehåller aspartam (E951) som sötningsmedel. Aspartam är en fenylalaninkälla och kan därför vara olämpligt för personer med fenylketonuri.

VIRACEPT oralt pulver innehåller kalium.

VIRACEPT oralt pulver innehåller även sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Se avsnitt 2 och 6.1 för mer information om hjälpämnen.

Samtidig administrering av salmeterol och VIRACEPT rekommenderas inte. Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar förknippade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nelfinavir metaboliseras primärt via cytokrom P450-isozymer CYP3A4 och CYP2C19 (se avsnitt 5.2). Nelfinavir är också en hämmare av CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data är det osannolikt att nelfinavir kommer att hämma andra cytokrom P450 isoformer vid rekommenderade doser.

**Kombination med andra läkemedel:** Försiktighet rekommenderas då VIRACEPT ges samtidigt med läkemedel som är inducerare eller hämmare och/eller är substrat till CYP3A4. Sådana kombinationer kan kräva dosjustering (se även avsnitt 4.3 och 4.8).

**Substrat till CYP3A4:** Samtidig administrering är kontraindicerad med följande läkemedel som är substrat till CYP3A4 och som har snävt terapeutiskt fönster: terfenadin, artemizol, cisaprid, amiodaron, kinidin, ergotaminderivat, pimozid, oralt midazolam, triazolam, alfuzosin och sildenafil när det används för att behandla pulmonell arteriell hypertension. (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av PI med sildenafil förväntas öka plasmakoncentrationen av sildenafil avsevärt och kan resultera i en ökning av biverkningar associerade med sildenafil såsom hypotension, synförändringar och priapism.

För andra substrat till CYP3A4 kan dosreduktion eller övervägande av en alternativ behandling krävas (tabell 1).

Samtidig administrering av nelfinavir med flutikasonpropionat kan öka plasmakoncentrationerna av flutikasonpropionat. Överväg andra alternativ som inte metaboliseras via CYP3A4 såsom beklometason.

Samtidig användning av trazodon och nelfinavir kan öka plasmakoncentrationerna av trazodon och en lägre dosering av trazodon bör övervägas.

Samtidig administrering av nelfinavir med simvastatin eller lovastatin kan resultera i signifikant ökning av plasmakoncentrationerna av simvastatin och lovastatin och rekommenderas inte (se avsnitt 4.3). Överväg andra alternativ som inte är substrat till CYP3A4 såsom pravastatin eller fluvastatin. Andra HMG-CoA-reduktashämmare kan också interagera med proteashämmare och bör användas med försiktighet.

Samtidig administrering av salmeterol med VIRACEPT rekommenderas inte. Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar förknippade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.

Samtidig administrering av warfarin och VIRACEPT kan påverka koncentrationerna av warfarin. Det rekommenderas att INR (international normalized ratio) kontrolleras noggrant under behandling med VIRACEPT, särskilt när behandlingen inleds.

**Metaboliska enzyminducerare:** Potenta inducerare av CYP3A4 (t ex rifampicin, fenobarbital och karbamazepin) kan minska plasmakoncentrationerna av nelfinavir och samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Försiktighet skall iaktas vid samtidig användning av andra läkemedel som inducerar CYP3A4. Plasmakoncentrationerna av midazolam förväntas bli signifikant högre när midazolam ges oralt och bör därför inte ges samtidigt med nelfinavir. Parenteralt midazolam bör administreras samtidigt med nelfinavir på en intensivvårdsavdelning för att säkerställa noggrann

klinisk övervakning. Dosjustering av midazolam bör övervägas om mer än en singeldos ska administreras (tabell 1).

*Metaboliska enzymhämmare:* Samtidig administrering av nelfinavir med hämmare av CYP2C19 (t ex flukonazol, fluoxetin, paroxetin, lansoprazol, imipramin, amitriptylin, och diazepam) kan förväntas minska omvandlingen av nelfinavir till dess aktiva huvudmetabolit M8 (*tert-butyl*-hydroxynelfinavir) med en samtidig ökning av plasmanivåerna för nelfinavir (se avsnitt 5.2). Begränsade kliniska data från patienter som får ett eller flera av dessa läkemedel tillsammans med nelfinavir tyder på att ingen signifikant effekt på säkerhet och effekt förväntas. Däremot kan en sådan effekt inte uteslutas.

Interaktioner av nelfinavir med utvalda läkemedel och beskrivning av nelfinavirs effekt på farmakokinetiken av läkemedlet som administrerats samtidigt och andra läkemedels effekt på farmakokinetiken av nelfinavir är listade i tabell 1.

**Tabell 1. Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel**

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b>Nukleosidanaloger (NRTI)</b>		
		Kliniskt signifikanta interaktioner har inte iakttagits mellan nelfinavir och nukleosidanaloger. För närvarande finns det inga belegg för att en otillräcklig effekt av zidovudin i CNS skulle kunna associeras med de marginella minskningarna av plasmanivåerna av zidovudin vid samtidig administrering av nelfinavir. Eftersom det rekommenderas att didanosin ges på fastande mage skall VIRACEPT tas (tillsammans med föda) en timme efter eller mer än 2 timmar före didanosin.
<b>Proteashämmare</b>		
Ritonavir 500 mg singeldos (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i 6 dagar)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna
Ritonavir 500 mg två gånger dagligen, 3 doser (nelfinavir 750 mg singeldos)	Ritonavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna
Ritonavir 100 mg eller 200 mg två gånger dagligen (nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen givet på morgonen)	Ritonavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 20% M8 metabolit AUC ↑ 74%	Det var ingen signifikant skillnad mellan låga doser av ritonavir (antingen 100 eller 200 mg två gånger dagligen) avseende effekt på AUC för nelfinavir och M8. Den kliniska relevansen av dessa resultat har inte klarlagts
Ritonavir 100 mg eller 200 mg två gånger dagligen (nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen givet på kvällen)	Ritonavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metabolite AUC ↑ 86%	
Indinavir 800 mg singeldos (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen X 7 dagar)	Indinavir AUC ↑ 51% Indinavir C <sub>max</sub> ↔ Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Det har ej fastställts hur säker kombination indinavir + nelfinavir är att använda
Indinavir 800 mg var 8:e timme X 7 dagar (nelfinavir 750 mg singeldos)	Indinavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 83%	

<b>Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)</b>	<b>Effekt på läkemedelsnivå % förändring</b>	<b>Rekommendation rörande samtidig administrering</b>
Saquinavir 1200 mg singeldos (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen X 4 dagar) Saquinavir 1200 mg tre gånger dagligen (nelfinavir 750 mg singeldos)	Saquinavir AUC ↑ 392% Nelfinavirkoncentrationen mättes inte Saquinavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 30%	
Amprenavir 800 mg tre gånger dagligen (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna.
<b>Icke-nukleosid RT- hämmare (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna.
Delavirdin 400 mg tre gånger dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Säkerheten för denna läkemedelskombination har inte visats och kombinationen rekommenderas inte.
Nevirapin		En dosjustering behövs inte då nevirapin ges samtidigt med nelfinavir.
<b>Anti infektiva medel</b>		
Rifabutin 300 mg dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Dosreduktion av rifabutin till 150 mg en gång dagligen är nödvändigt när nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen eller 1250 mg två gånger dagligen och rifabutin ges samtidigt. Dosreduktion av rifabutin till 150 mg en gång dagligen är nödvändigt när nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen eller 1250 mg två gånger dagligen och rifabutin ges samtidigt.
Rifabutin 150 mg dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Rifabutin AUC ↑ 33 % Nelfinavir AUC ↓ 33 %	
Rifampicin 600 mg dagligen x 7 dagar (Nelfinavir 750 mg var 8:e timme x 5-6 dagar)	Rifampicinkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↓ 82%	Samtidig användning av rifampicin och nelfinavir är kontraindicerad.
Ketoconazol	Ketoconazolkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 35%	Samtidig användning av nelfinavir och en kraftig hämmare av CYP3A, ketokonazol, resulterade i en 35-procentig ökning av AUC för nelfinavir i plasma. Denna ändring av nelfinavirkoncentrationen anses inte kliniskt signifikant och ingen dosjustering behövs då ketokonazol och nelfinavir ges samtidigt.
<b>Orala preventivmedel</b>		
17 α-Etinylestradiol 35 µg dagligen x 15 dagar (Nelfinavir 750 mg var 8:e timme x 7 dagar)	Etinylestradiol AUC ↓ 47% Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Orala preventivmedel med etinylestradiol bör inte administreras tillsammans med nelfinavir. Alternativa preventivmetoder skall övervägas.



Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
Noretisteron 0.4 mg dagligen x 15 dagar (Nelfinavir 750 mg var 8:e timme x 7 dagar)	Noretisteron AUC ↓18% Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Orala preventivmedel med noretisteron bör inte administreras tillsammans med nelfinavir. Alternativa preventivmetoder skall övervägas.
<b>HMG-CoA reductashämmare (Statiner)</b>		
		Eftersom ökade koncentrationer av HMG-CoA reductashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys, rekommenderas inte att dessa läkemedel kombineras med nelfinavir.
Simvastatin eller lovastatin (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ koncentrationen mättes inte	Kombination av simvastatin eller lovastatin och nelfinavir rekommenderas inte (se kontraindikation)
Atorvastatin 10 mg dagligen (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen)	Atorvastatin AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC-koncentrationen mättes inte	Atorvastatin är inte lika beroende av CYP3A4 för metabolism. När atorvastatin används tillsammans med nelfinavir, bör lägsta möjliga dos av atorvastatin administreras.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Pravastatins och fluvastatins metabolism är inte beroende av CYP3A4 och interaktioner förväntas inte med nelfinavir. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad i kombination med nelfinavir, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin. Rosuvastatin kan också administreras med nelfinavir men patienterna bör övervakas.
<b>Antiepileptika</b>		
Fenytoin 300 mg dagligen x 7 dagar (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen x 14 days)	Fenytoin AUC ↓29% Fritt Fenytoin ↓28%	Ingen dosjustering rekommenderas för nelfinavir. Nelfinavir kan leda till minskade AUC-värdena för fenytoin. Fenytoinkoncentrationerna ska följas vid samtidig administrering av nelfinavir.
<b>Protonpumpshämmare</b>		
Omeprazol 20 mg två gånger dagligen x 4 dagar givet 30 minuter före nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen x 4 dagar)	Omeprazolekoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↓36% Nelfinavir Cmax ↓37% Nelfinavir Cmin ↓39% M8 metabolit AUC ↓92% M8 metabolit Cmax ↓ 89% M8 metabolit Cmin ↓ 75%	Omeprazol ska inte ges tillsammans med nelfinavir. Absorptionen av nelfinavir kan minska vid tillstånd då pH i magsäcken är förhöjt, oavsett orsak. Samtidig administrering av nelfinavir och omeprazol kan leda till ett lägre virologiskt svar och därför är samtidig administrering kontraindicerad. Försiktighet rekommenderas när nelfinavir administreras tillsammans med andra protonpumpshämmare.

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b>Sömnmedel och lugnande medel</b>		
Midazolam	Inga interaktionsstudier har utförts med samtidig administrering av nelfinavir och bensodiazepiner.	Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Samtidig administrering med midazolam och nelfinavir kan medföra en stor ökning av koncentrationen för denna bensodiazepin. Baserat på data från andra hämmare av CYP3A4 förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara signifikant högre då midazolam ges peroralt. Därför ska nelfinavir inte ges tillsammans med midazolam givet oralt. Om nelfinavir ges samtidigt med parenteralt midazolam ska det göras på en intensivvårdsavdelning eller annan likvärdig avdelning, för att säkerställa noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande vid fall av respiratorisk depression och/eller förlängd sedering. Dosjusteringar av midazolam ska övervägas, särskilt om mer än en singeldos av midazolam administreras.
<b>H1 receptor antagonist, 5-HT agonist</b>		
Terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir ökar plasmakoncentrationen av terfenadin. Liknande interaktioner är troliga med astemizol och cisaprid.	Nelfinavir får inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol eller cisaprid på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande hjärtarytmier.
<b>Endotelinreceptorantagonister</b>		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av bosentan.	När det administreras samtidigt med nelfinavir ska patientens tolerabilitet för bosentan monitoreras.
<b>Analgetika</b>		
Metadon 80 mg + 20 mg dagligen > 1 månad (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen i 6 dagar)	Metadon AUC ↓47%	Ingen av personerna uppvisade abstinenssymtom i denna studie. Däremot kan man, på grund av farmakokinetiska förändringar, förvänta att några patienter som erhåller denna läkemedelskombination kan få abstinenssymtom och kräva en dosökning av metadondosen. Metadons AUC-värde kan minska vid samtidig administrering av nelfinavir. Därför kan en upptitrering av metadondosen krävas vid samtidig behandling med nelfinavir.

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b><i>Inhalerad/nasal steroid</i></b>		
Flutikason	↑ Flutikason	Samtidig användning av flutikasonpropionat och VIRACEPT kan öka plasmakoncentrationerna av flutikasonpropionat. Används med försiktighet. Överväg andra alternativ till flutikasonpropionat som inte metaboliseras via CYP3A4 såsom beklometason, särskilt vid långtidsbehandling.
<b><i>Antidepressiva</i></b>		
Trazodon	↑ Trazodon	Samtidig användning av trazodon och VIRACEPT kan öka plasmakoncentrationerna av trazodon. Kombinationen bör användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon bör övervägas.
<b><i>PDE-5 hämmare för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH)</i></b>		
Tadalafil	Ej studerat. Samtidig användning av tadalafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av tadalafil.	Samtidig användning av tadalafil och VIRACEPT för behandling av pulmonell arteriell hypertension rekommenderas inte.
Sildenafil	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av sildenafil.	Sildenafil är kontraindicerat att ges med VIRACEPT (se kontraindikationer).
<b><i>PDE-5 hämmare för behandling av erektil dysfunktion (ED)</i></b>		
Tadalafil	Ej studerat. Samtidig användning av tadalafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av tadalafil.	Används med ökad monitorering för biverkningar associerade med ökad exponering för tadalafil.
Sildenafil	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av sildenafil.	Sildenafil i en startdos som inte överstiger 25 mg på 48 timmar. Används med ökad monitorering för biverkningar associerade med ökad exponering för sildenafil.
Vardenafil	Ej studerat. Samtidig användning av vardenafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av vardenafil.	Används med ökad monitorering för biverkningar associerade med ökad exponering för vardenafil.
<b><i>Medel mot gikt</i></b>		
Kinidin	Ej studerat. Samtidig användning av kinidin och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av kinidin.	En minskning av kinidindosen eller att kinidinbehandlingen avbryts rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med nelfinavir krävs. Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion bör inte ges kinidin tillsammans med nelfinavir (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<i>Naturmedel</i>		
Johannesört	Plasmanivåer av nelfinavir kan reduceras vid samtidig användning med naturmedel innehållande johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturmedel som innehåller johannesört skall inte användas tillsammans med nelfinavir. Om en patient redan använder johannesört, avsluta intaget, kontrollera virusnivåer och om möjligt nelfinavirnivåer. Nivåerna av nelfinavir kan öka vid utsättande av johannesört, och dosen av nelfinavir kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan bestå minst 2 veckor efter utsättandet av behandlingen.

↑ Anger ökningen, ↓ anger minskningen, ↔ anger att det skett en minimal förändring (<10%).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga behandlingsrelaterade biverkningar har noterats i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor vid doser där systemexponeringen är jämförbar med den vid human exponering. Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. VIRACEPT ska endast ges under graviditet om den förväntade nyttan överväger den möjliga risken för fostret.

Det rekommenderas att kvinnor som infekterats med HIV inte skall amma sina barn under några omständigheter för att undvika överföring av HIV. Studier på diande råttor visade att nelfinavir utsöndrades i mjölken. Det är okänt om nelfinavir utsöndras i bröstmjölk hos människor. Mödrar skall instrueras att inte amma när de behandlas med VIRACEPT.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

VIRACEPT har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Säkerheten för VIRACEPT 250 mg tabletter har undersökts i kontrollerade kliniska studier med över 1300 patienter. Majoriteten av patienterna i dessa studier fick antingen 750 mg tre gånger dagligen, antingen enbart eller i kombination med nukleosidanaloger, eller 1250 mg två gånger dagligen i kombination med nukleosidanaloger.

Följande biverkningar med en möjlig relation till nelfinavir har rapporterats mest frekvent: diarré, illamående och utslag. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar från kliniska prövningar med nelfinavir

Biverkningar från kliniska prövningar finns sammanställda i tabell 2. Listan inkluderar även uttalade avvikande laboratorieresultat som har observerats med nelfinavir (efter 48 veckor).

**Tabell 2: Förekomsten av biverkningar och uttalade avvikande laboratorieresultat i fas II och fas III-studierna. (Mycket vanlig ( $\geq 10\%$ ), vanlig ( $\geq 1\%$  och  $< 10\%$ ))**

<i>Kroppssystem</i>	Biverkning
<b>Biverkningsfrekvens</b>	
	Grad 3&4
	Alla grader
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
Mycket vanlig	Diarré
Vanlig	Illamående, flatulens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanlig	Utslag
<i>Undersökningar</i>	
Vanlig	Ökat alanin-aminotransferas, ökat aspartat-aminotransferas, neutropeni, ökat CK, minskat antal neutrofiler

#### Barn och spädbarn:

Totalt fick ungefär 400 patienter nelfinavir i pediatrika behandlingsstudier under upp till 96 veckor (studie 524, 556, PACTG 377/725 och PENTA-7). Biverkningsprofilen som sågs i de pediatrika kliniska studierna liknade den för vuxna. Den vanligast rapporterade biverkningen hos barn var diarré. Det mest frekvent avvikande laboratorieresultat som sågs var neutropeni/leukopeni. Totalt i dessa studier avbröt färre än 13% av patienterna behandlingen på grund av biverkningar.

#### Erfarenhet efter marknadsintroduktion av nelfinavir

Nedan summeras allvarliga och icke-allvarliga biverkningar från spontana rapporter efter marknadsintroduktionen (där nelfinavir tagits som den enda proteashämmaren eller i kombination med annan antiretroviral behandling) som inte har nämnts tidigare i avsnitt 4.8 och för vilka ett möjligt samband till nelfinavir inte kan uteslutas. Eftersom dessa uppgifter kommer från det spontana rapporteringssystemet är inte biverkningsfrekvenserna bekräftade.

#### Immunsystemet:

*Mindre vanlig ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* överkänslighetsreaktioner inklusive bronkospasm, feber, klåda, ödem i ansiktet och hudutslag makulopapulös eller bullös dermatit.

#### Metabolism och nutrition:

*Mindre vanlig – sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ):* Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (förvärvad lipodystrofi) hos HIV-patienter, inkluderande minskning av perifert och facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering (lipohypertrofi "buffalo hump").

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* nydebuterad diabetes mellitus eller exacerbation av befintlig diabetes mellitus.

#### Mag-tarmkanalen:

*Mindre vanlig ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* kräkning, pankreatit/ökat amylas.

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* abdominell utspändhet

#### Lever och gallvägar:

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* hepatit, ökning av leverenzymerna och gulsot då nelfinavir används i kombination med andra antiretrovirala medel.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv:

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* Ökat CK, myalgi, myosit och rabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

#### Blodkärl:

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* ökad spontan blödningsbenägenhet hos patienter med hemofili.

#### Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynt ( $\leq 0,01$  %) inklusive enstaka fall: Erythema multiforme.

#### Pediatrika patienter:

Ytterligare biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen och dessa anges nedan. Eftersom dessa uppgifter kommer från det spontana rapporteringssystemet är biverkningsfrekvensen okänd: Hypertriglyceridemi, anemi, ökad mjölksyra i blodet och pneumoni.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metabola störningar såsom ökning av triglycerider i blodet, ökning av kolesterol i blodet, insulinresistens, hyperglykemi och hyperkreatinemi. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

## 4.9 Överdoser

Erfarenhet av akut överdosering med VIRACEPT på människor är begränsad. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av nelfinavir. Nelfinavir som ej absorberats, kan vid behov elimineras med kräkning eller magsköljning. Dessutom kan aktivt kol användas för att underlätta eliminering av nelfinavir som ej absorberats. Eftersom nelfinavir är kraftigt proteinbunden är det osannolikt att dialys kan avlägsna någon större mängd ur blodet.

Överdoser med nelfinavir kan teoretiskt ge upphov till förlängning av QT-intervallet i EKG (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas övervakning av överdoserade patienter.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virusnämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AE04.

Verkningsmekanism: HIV proteas är ett enzym som behövs för proteolytisk klyvning av virala prekursor-polyproteiner till de individuella proteiner som finns i smittsam HIV. Klyvningen av dessa virala polyproteiner är essentiell för att det smittsamma viruset skall kunna mogna. Nelfinavir binds reversibelt till det aktiva bindningsstället för HIV-proteas och förhindrar klyvning av polyproteiner, vilket ger upphov till att omogna icke smittsamma viruspartiklar bildas.

Antiviralaktivitet in vitro: Nelfinavirs antivirala aktivitet *in vitro* har påvisats i lymfoblastoida cellinjer, perifera blodlymfocyter och monocyter/makrofager som infekteras av både akuta och kroniska HIV-infektioner. Nelfinavir har visats vara aktiv mot ett stort urval av laboratoriestammar och kliniskt isolat av HIV-1 och HIV-2 stammar av ROD. EC<sub>95</sub> (koncentration som är 95 % effektiv) för nelfinavir ligger mellan 7 och 111 nM (medelvärde är 58 nM). Nelfinavir visade additiva till synergistiska effekter mot HIV i kombination med hämmare av omvänt transkriptas: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) och stavudin (d4T), utan förhöjd cytotoxicitet.

Resistens: Virus kan undvika nelfinavirs effekt via proteasmutationer vid aminosyrarpositionerna 30, 88 och 90.

**In vitro:** Isolat av HIV med minskad känslighet för nelfinavir har selekterats *in vitro*. HIV-isolat från selekterade patienter behandlade med enbart nelfinavir eller i kombination med nukleosidanaloger undersöktes avseende fenotypiska (n=19) och genotypiska (n=195, varav 157 var utvärderbara) förändringar i kliniska prövningar under en period av 2 till 82 veckor. En eller flera virala proteasmutationer vid aminosyrarpositionerna 30, 35, 36, 46, 71, 77 och 88 detekterades hos > 10 % av patienterna med utvärderbara isolat. Av 19 patienter där både fenotypisk och genotypisk analys utfördes på kliniska isolat, uppvisade 9 patienters isolat reducerad känslighet (5- till 93-faldigt) för nelfinavir *in vitro*. Isolat från alla 9 patienter innehöll en eller flera mutationer i den virala proteasgenen. Det vanligaste stället för mutation föreföll vara aminosyrarposition 30.

**Korsresistens in vitro:** Isolat av HIV, som erhöles från 5 patienter under nelfinavirbehandling, visade en 5- till 93-faldig minskning i nelfinavirkänslighet *in vitro* då det jämfördes med matchande ursprungliga isolat men visade inte en samstämmig minskning i känsligheten för indinavir, ritonavir, saquinavir eller amprenavir *in vitro*. Omvänt uppvisade 6 av 7 kliniska isolat, efter ritonavirbehandling, minskad ritonavirkänslighet (8- till 113-faldigt) *in vitro* jämfört med ursprungsvärdet och uppvisade minskad känslighet för nelfinavir *in vitro* (5-40-faldigt). Ett HIV-isolat erhöles från en patient som behandlades med saquinavir som uppvisade en sju-faldigt minskad känslighet men visade däremot inte någon minskad känslighet mot nelfinavir. Korsresistens mellan nelfinavir och nukleosidanaloger är osannolikt eftersom olika målenzym är involverade. Kliniska isolat (n=5) med minskad känslighet mot zidovudin, lamivudin eller nevirapin förblir fullt känsliga för nelfinavir *in vitro*.

**In vivo:** Den totala incidensen av D30N-mutationen i det virala proteaset av utvärderbara isolat (n=157) från patienter som fick enbart nelfinavir eller nelfinavir i kombination med zidovudin och lamivudin eller stavudin var 54,8 %. Den totala incidensen av andra mutationer associerade med primär resistens mot PI var 9,6 % för L90M-substitution medan inga substitutioner observerades vid 48, 82 och 84.

**Kliniska farmakodynamiska data:** Behandling med enbart nelfinavir eller med nelfinavir i kombination med andra antiretrovirala medel har visats minska virusförekomst och öka antalet CD4-celler hos HIV-1 seropositiva patienter. Minskningen av HIV RNA som observerades med enbart nelfinavirbehandling var mindre uttjärad och hade kortare duration. Effekten av nelfinavir (enbart eller i kombination med andra antiretrovirala medel) på biologiska markörer för sjukdomsaktivitet såsom antalet CD4-celler och virus-RNA har studerats i flera studier med HIV-1 infekterade patienter.

Effekten vid administrering två gånger dagligen jämfört med behandling tre gånger dagligen med VIRACEPT 250 mg tabletter har primärt utvärderats hos patienter som inte tidigare behandlats med PI. I en randomiserad, öppen studie jämfördes HIV RNA suppressionen av nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen hos patienter som tidigare inte behandlats med PI och som också erhöles stavudin (30-40 mg två gånger dagligen) och lamivudin (150 mg två gånger dagligen).

Andel av patienter med HIV RNA under detektionsgränsen (känslig och ultrakänslig analysmetod) vid vecka 48				
Analysmetod	Analys	Viracept x 2 (%)	Viracept x 3 (%)	95 % KI
Känslig	Observerade data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrakänslig	Observerade data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Doseringen två gånger dagligen gav signifikant högre maximala plasmakoncentrationer av nelfinavir jämfört med dosering tre gånger dagligen. Små, ej statistiskt signifikanta skillnader observerades för

andra farmakokinetiska parametrar utan någon trend som visade fördelar för den ena doseringen jämfört med den andra. Trots att studie 542 inte visade några statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan de två doseringsregimerna i en patientpopulation som huvudsakligen ej behandlats tidigare med antiretrovirala medel, så är signifikansen av dessa resultat för patienter som tidigare behandlats med proteashämmare inte känd.

I en studie med 297 HIV-1 seropositiva patienter behandlade med zidovudin och lamivudin i kombination med nelfinavir (2 olika doser) eller enbart zidovudin och lamivudin, var medel CD4 cell antalet före behandling 288 celler/mm<sup>3</sup> och medelplasma HIV RNA före behandling 5,21 log<sup>10</sup> kopior/ml (160 394 kopior/ml). Minskningen av plasma HIV RNA vid användning av PCR analys (< 400 kopior/ml) efter 24 veckor var i genomsnitt 2,33 log<sup>10</sup> för de patienter som fått kombinationsterapi med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen jämfört med 1,34 log<sup>10</sup> för de patienter som fick enbart zidovudin och lamivudin. Efter 24 veckor var andelen patienter vars plasma HIV RNA nivåer hade minskat till under detektionsgränsen (< 400 kopior/ml) 81 % för den grupp som behandlats med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin och 8 % för de som enbart fick zidovudin och lamivudin. Medelantalet CD4-celler efter 24 veckor ökade med 150 celler/mm<sup>3</sup> för den grupp som behandlats med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin och 95 celler/mm<sup>3</sup> för de som enbart fick zidovudin och lamivudin. Vid 48 veckor var ungefär 75 % av patienterna som behandlats med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin fortfarande under detektionsgränsen (< 400 kopior/ml). I medeltal var ökningen av antalet CD4-celler 198 celler/mm<sup>3</sup> vid 48 veckor för denna grupp.

Inga viktiga skillnader i säkerhet eller tolerabilitet sågs mellan grupperna som doserades två gånger dagligen respektive tre gånger dagligen, då samma andel av patienterna i respektive behandlingsarm fick biverkningar av varierande intensitet utan samband till vilken doseringsregim som användes i prövningen.

Plasmanivåerna av vissa HIV-1 proteashämmare som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan öka vid samtidig administrering av lågdos ritonavir som hämmar denna metabolism. Behandlingsrekommendationerna för ett flertal proteashämmare som uppvisar denna interaktion kräver samtidig administrering av låg dos ritonavir ("boosting") för att höja plasmanivåerna och optimera antiviral effekt. Plasmanivåerna för nelfinavir, som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 och bara delvis via CYP3A4, höjs inte mycket vid samtidig administrering av ritonavir, och därför behöver inte nelfinavir ges samtidigt med låg dos ritonavir. Två studier har jämfört säkerheten och effekten av nelfinavir (utan boosting) med ritonavir-boostade proteashämmare, båda i kombination med andra antiretrovirala medel.

Studie M98-863 är en randomiserad, dubbelblind prövning med 653 patienter, som inte tidigare behandlats med antiretrovirala medel, som undersökte lopinavir/ritonavir (400/100 mg två gånger dagligen, n=326) jämfört med nelfinavir (750 mg tre gånger dagligen, n=327) vardera i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) och stavudin (40 mg två gånger dagligen). Medianen för ursprungsvärdet för HIV-1 RNA var 4,98 log<sup>10</sup> kopior/ml och 5,01 log<sup>10</sup> kopior/ml för behandlingsgrupperna nelfinavir respektive lopinavir/ritonavir. Medianen för ursprungsvärdet av antalet CD4+ celler var 232 celler/mm<sup>3</sup> i båda grupperna. Vid vecka 48 hade 63 % av nelfinavirpatienterna och 75 % av lopinavir/ritonavir-patienterna HIV-1 RNA <400 kopior/ml, medan 52% av nelfinavir- och 67 % av lopinavir/ritonavir-patienterna hade HIV-1 RNA <50 kopior/ml (intention to treat, saknas = terapisivikt). Medelvärdet för ökningen av antal CD4+-celler från ursprungsvärdet vid vecka 48 var 195 celler/mm<sup>3</sup> och 207 celler/mm<sup>3</sup> i nelfinavirgruppen respektive lopinavir/ritonavir-gruppen. Under 48 veckors behandling sågs en statistiskt signifikant högre andel av patienter i lopinavir/ritonavir-gruppen som hade HIV-1 RNA < 50 kopior/ml jämfört med i nelfinavirgruppen.

Studie APV30002 är en randomiserad, öppen prövning med 649 patienter som inte tidigare behandlats med antiretrovirala medel och med framskriden HIV-sjukdom som undersökte fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg en gång dagligen, n=322) jämfört med nelfinavir (1250 mg två gånger dagligen, n=327) vardera i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) och abacavir (300 mg två



gångar dagligen). Medianen för ursprungsvärdet för HIV-1 RNA var  $4,8 \log^{10}$  kopior/ml i båda behandlingsgrupperna. Medianen för ursprungsvärdet av antalet CD4+ celler var  $177 \times 10^6$  celler/l och  $166 \times 10^6$  celler/l för nelfinavirgruppen respektive fosamprenavir/ritonavir-gruppen. Vid vecka 48 påvisades "non-inferiority". 68 % av patienterna behandlade med nelfinavir och 69 % av patienterna behandlade med fosamprenavir/ritonavir hade plasma HIV-1 RNA  $<400$  kopior/ml medan 53 % av nelfinavir- och 55 % av fosamprenavir/ritonavir-patienterna hade HIV-1 RNA  $<50$  kopior/ml (intention to treat, rebound/avbrytande = terapivikt). Medianvärdet för ökningen från ursprungsvärdet av antal CD4+-celler vid vecka 48 var 207 celler/mm<sup>3</sup> och 203 celler/mm<sup>3</sup> för nelfinavir respektive fosamprenavir/ritonavir. Viologisk svikt var större i nelfinavirgruppen (17 %) än i fosamprenavir/ritonavir-gruppen (7 %). Behandlingsutlöst NRTI-resistens var signifikant mindre frekvent med fosamprenavir/ritonavir jämfört med nelfinavir (13 % jämfört med 57 %;  $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetiska data för nelfinavir har utvärderats hos friska individer och hos HIV-infekterade patienter. Inga väsentliga skillnader har iakttagits.

Absorption: Vid singel eller upprepade orala doser med 500 till 750 mg (två till tre 250 mg tabletter) med föda uppnåddes normalt  $C_{max}$  för nelfinavir efter 2 till 4 timmar.

Vid upprepad dosering med 750 mg var 8:e timme i 28 dagar (steady-state) var genomsnittet av maxvärdet för plasmakoncentrationerna ( $C_{max}$ ) 3-4 µg/ml och plasmakoncentrationen före nästa dos (dalkoncentration) var 1-3 µg/ml. En mer än dosproportionell ökning av nelfinavirs plasmakoncentrationer noterades efter singel doser men detta observerades inte efter upprepad dosering.

I en farmakokinetisk studie med HIV-positiva patienter jämfördes upprepad dosering av 1250 mg två gånger dagligen med upprepad dosering av 750 mg tre gånger dagligen under 28 dagar. Patienterna som fick VIRACEPT två gånger dagligen ( $n=10$ ) erhöll maximal plasmakoncentration av nelfinavir  $C_{max}$  på  $4,0 \pm 0,8$  µg/ml samt dalkoncentrationer morgon och kväll på  $2,2 \pm 1,3$  µg/ml respektive  $0,7 \pm 0,4$  µg/ml. Patienterna som fick VIRACEPT tre gånger dagligen ( $n=11$ ) erhöll maximal plasmakoncentration av nelfinavir ( $C_{max}$ ) på  $3,0 \pm 1,6$  µg/ml samt dalkoncentrationer morgon och kväll på  $1,4 \pm 0,6$  µg/ml respektive  $1,0 \pm 0,5$  µg/ml. Skillnaden mellan dalkoncentrationerna morgon och eftermiddag eller kväll för behandlingarna tre gånger dagligen och två gånger dagligen har också observerats hos friska försökspersoner som doserades med exakta 8- och 12-timmarsintervall.

Nelfinavirs farmakokinetik är jämförbar vid dosering två respektive tre gånger dagligen. Hos patienter var  $AUC_{0-24}$  för nelfinavir vid doseringen 1250 mg två gånger dagligen  $52,8 \pm 15,7$  µg·h/ml ( $n=10$ ) och vid doseringen 750 mg tre gånger dagligen var  $AUC_{0-24}$   $43,6 \pm 17,8$  µg·h/ml ( $n=11$ ). Exponeringen vid dalkoncentrationen förblir minst tjugofaldigt större än medelvärdet av  $IC_{95}$  under doseringsintervallet för båda doseringsregimerna. Den kliniska relevansen av att relatera in vitro-mått med läkemedlets potens eller kliniska effekt har inte fastställts. En större än dosproportionell ökning av nelfinavirs plasmakoncentrationer noterades efter singeldoser. Detta observerades dock inte efter upprepad dosering.

Den absoluta biotillgängligheten av VIRACEPT har inte fastställts.

### Inverkan av föda på oral absorption

Föda ökar nelfinavirexponeringen och minskar nelfinavirs farmakokinetiska variabilitet jämfört med vid fasta. I en studie fick försökspersoner en singeldos av 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastande mage eller efter födointag (tre måltider med olika kalori- och fettinnehåll). I en annan studie fick försökspersoner singeldoser av 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastande mage eller efter födointag (två måltider med olika fettinnehåll). Resultaten från de två studierna är summerade nedan.

**Ökning av AUC, C<sub>max</sub> och t<sub>max</sub> för nelfinavir efter födointag jämfört med vid fasta efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)**

Antal Kcal	% Fett	Antal försökspersoner	AUC "faldig" ökning	C <sub>max</sub> "faldig" ökning	Ökning av t <sub>max</sub> (tim)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

**Ökning av nelfinavir AUC, C<sub>max</sub> och t<sub>max</sub> vid födointag med lite fett (20%) jämfört med mycket fett (50%) jämfört med vid fasta efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)**

Antal Kcal	% Fett	Antal försökspersoner	AUC "faldig" ökning	C <sub>max</sub> "faldig" ökning	Ökning av t <sub>max</sub> (tim)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Exponeringen för nelfinavir ökar med ökande kalori- eller fetthinnehåll i måltiden som matas med VIRACEPT.

*Distribution:* Nelfinavir är i hög grad bundet till plasmaprotein ( $\geq 98\%$ ). De uppskattade distributionsvolymerna hos både djur och människor är (2-7 l/kg) vilka överskrider den totala volymen av kroppsvatten, vilket tyder på omfattande penetration av nelfinavir till vävnad.

*Metabolism:* *In vitro*-studier visade att flera cytokrom P-450 isoformer, inklusive CYP3A, CYP2C19/C9 och CYP2D6 ansvarar för metaboliseringen av nelfinavir. En huvudmetabolit och flera mindre oxidativa metaboliter återfanns i plasma. Den huvudsakliga oxidativa metaboliten, M8 (*tert-butyl* hydroxynelfinavir), har samma *in vitro* antiviralaktivitet som moderssubstanten, och bildandet av huvudmetaboliten katalyseras av det polymorfa cytokrom CYP2C19. Den fortsatta nedbrytningen av M8 verkar katalyseras av CYP3A4. Hos personer med normal aktivitet av CYP2C19 är plasmanivåerna för denna metabolit ungefär 25 % av den totala nelfinavirrelaterade koncentrationen. Hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 eller hos patienter som samtidigt får starka hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5) förväntas plasmanivåerna av nelfinavir vara förhöjda medan nivåerna av *tert-butyl* hydroxynelfinavir skulle vara försumbara eller ej mätbara.

*Elimination:* Estimat av oralt clearance efter singeldoser (24-33 l/tim) och upprepade doser (26-61 l/tim) tyder på att nelfinavir har normal till hög biotillgänglighet i levern. Terminal halveringstid i plasma var normalt 3.5 till 5 timmar. Huvuddelen (87 %) av en oral dos på 750 mg som innehöll <sup>14</sup>C-nelfinavir återfanns i feces. Total radioaktivitet i feces utgjordes av nelfinavir (22 %) och flera oxidativa metaboliter (78 %). Endast 1-2 % av dosen återfanns i urinen och huvudsakligen som oförändrad nelfinavir.

*Farmakokinetik hos speciella populationer:*

*Barn:*

Hos barn i åldrarna mellan 2 och 13 år är clearance för oralt administrerat nelfinavir cirka 2 till 3 gånger högre än för vuxna, med en stor interindividuell variabilitet. Om VIRACEPT oralt pulver eller tabletter i en dos av cirka 25-30 mg/kg tre gånger per dag intas med föda uppnås steady-state plasmakoncentrationer som liknar de som erhålls för vuxna patienter som får 750 mg tre gånger per dag.

Farmakokinetiken av nelfinavir har undersökts i 5 studier på barn från födelsen till 13 års ålder. Patienterna fick VIRACEPT antingen tre gånger dagligen eller två gånger dagligen med föda eller med måltider. Doseringsregim och associerade AUC<sub>24</sub> värden är summerade nedan.

## Sammanfattning av steady-state AUC<sub>24</sub> av nelfinavir vid barnstudier

Protokoll nr.	Doseringsregim <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	Ålder	Mat som tagits med Viracept	AUC <sub>24</sub> (mg.tim/l) Aritmetiskt medelvärde ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg tre gånger dagligen	14	2-13 år	Pulver med mjölk, ersättning, pudding, eller vatten, som del av en lätt måltid eller tablett som tagits med en lätt måltid	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg två gånger dagligen	6	3-11 år	Med föda	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg tre gånger dagligen	4	2-9 månader	Med mjölk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg två gånger dagligen	12	2-9 månader	Med mjölk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg två gånger dagligen	10	6 veckor	Pulver med vatten, mjölk, ersättning, sojaersättning, sojamjölk, eller kosttillskott	44,1 ± 27,4
			1 vecka		45,8 ± 32,1

<sup>1</sup> Protokollspecificerad dos (verkligt doseringsområde)

<sup>2</sup> n: antal patienter med utvärderingsbara farmakokinetiska resultat

C<sub>trough</sub>-värden är inte presenterade i tabellen på grund av att de inte är tillgängliga från alla studier

Farmakokinetiska data är också tillgängliga för 86 patienter (ålder 2 till 12 år) som fått VIRACEPT 25-35 mg/kg tre gånger dagligen i studien AG1343-556. Farmakokinetiska data från studie AG1343-556 var mer varierande än data från andra studier som genomförts på den pediatrika populationen; det 95% konfidensintervall för AUC<sub>24</sub> var 9 till 121 mg.tim/l.

Sammanfattningsvis var användning av VIRACEPT på den pediatrika populationen förknippad med en mycket varierande läkemedelsexponering. Anledningen till den stora variationen är inte känd men kan bero på ojämnt födointag hos pediatrika patienter.

### Äldre:

Det saknas data för gamla.

### Nedsatt leverfunktion:

Flerdos farmakokinetiken av nelfinavir har inte studerats hos HIV-positiva patienter med leverinsufficiens. Farmakokinetiken av nelfinavir, efter en enkeldos av 750 mg, studerades hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. AUC för nelfinavir ökade med 49 %-69 % hos patienterna i gruppen med nedsatt leverfunktion med nedsättning (Child-Turcotte klass A-C) jämfört med gruppen av friska försökspersoner. Specifika doseringsrekommendationer för nelfinavir kan inte göras baserat på resultaten av denna studie. En annan studie utvärderade farmakokinetiken vid steady state av nelfinavir (1250 mg två gånger dagligen i 2 veckor) hos vuxna HIV-seronegativa personer med mild (Child-Pugh A; n=6) eller måttligt (Child-Pugh B; n=6) nedsatt leverfunktion. Jämfört med personer i kontrollgruppen med normal leverfunktion var AUC och C<sub>max</sub> för nelfinavir

inte signifikant skilt för personer med mild nedsättning men var 62% respektive 22% högre hos personer med måttlig nedsättning av leverfunktionen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I *in vitro*-studier hämmades klonade humana hjärtpotassiumkanaler (hERG) av höga koncentrationer av nelfinavir och dess aktiva metabolit M8. HERG-potassiumkanalerna hämmades med 20 % vid nelfinavirkoncentrationer som var ungefär fyra- till fem-faldigt och M8-koncentrationer som var ungefär sjuttiofaldigt högre än medelvärdet av fria terapeutiska nivåer hos människa. I motsats till detta observerades vid liknande doser inga effekter som tydde på en förlängning av QT-intervallet av EKG hos hundar eller i isolerad hjärtvävnad. Den kliniska relevansen av dessa *in vitro*-data är okänt. Däremot kan, baserat på data från andra produkter som är kända att förlänga QT-intervallet, en hämning av hERG potassumkanalerna med > 20 % vara kliniskt relevant. Därför ska potentialen för QT-prolongering övervägas vid fall av överdosering (se avsnitt 4.9).

Akut och kronisk toxicitet: Studier avseende akut och kronisk oral toxicitet genomfördes på mus (500 mg/kg/dag), råttor (upp till 1000 mg/kg/dag) och apa (upp till 800 mg/kg/dag). I råttor noterades en ökning av leverns vikt och dosrelaterad hypertrofi av sköldkörtelns follikulära celler. Minskad vikt och allmänt sämre fysiskt tillstånd observerades hos apor samt en allmän påverkan på magtarmkanalen.

Mutagenicitet: *In vitro*- och *in vivo*-studier med och utan metabolisk aktivering har visat att nelfinavir inte har någon mutagen eller genotoxisk aktivitet.

Cancerframkallande egenskaper: Peroral karcinogenicitetsstudie med nelfinavirmesilat utfördes under två års tid på mus och råttor. Hos möss resulterade administrering av upp till 1000 mg/kg/dag inte i något tecken på en onkogen effekt. Hos råttor resulterade administrering av 1000 mg/kg/dag i en ökad incidens av tyroid follikulärcellsadenom och karcinom jämfört med kontrollgruppen. Systemexponeringen var 3 till 4 gånger högre än terapeutiska doser hos människa. Administrering av 300 mg/kg/dag resulterade i en ökad incidens av tyroid follikulärcellsadenom. Kronisk nelfinavirbehandling hos råttor har visats ge effekter som överensstämmer med enzyminduktion vilket pre-disponerade råttor, men inte människor, för tyroidea neoplasmer. Sammantaget tyder resultaten på att nelfinavir sannolikt inte är karcinogent hos människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Oralt pulver innehåller

- mikrokristalin cellulosa
- maltodextrin
- dibasiskt kaliumfosfat
- krospovidon
- hypromellos
- aspartam (E951)
- sackarospalmitat
- naturliga och artificiella smakämnen

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte på grund av smaken blandas med sura substanser (se avsnitt 4.2).

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30°C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver tillhandahålls i HDPE plastflaskor med barnsäkra polypropylenlock vars insida är täckt med polyetylen. Varje flaska innehåller 144 g oralt pulver och tillhandahålls med en 1 gram (vit) och en 5 grams (blå) polypropylen sked.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Det finns två doseringsskedar i förpackningen, en vit 1 grams doseringssked och en blå 5 grams doseringssked.

1. Mät upp en doseringssked med pulver genom att använda skaftet på den andra doseringsskeden till att stryka av det extra pulvret.
2. Blanda pulver med vatten, mjölk, mjölkersättning, sojamjolk, kostersättning eller pudding.
3. Blanda inte pulver med syrlig mat eller juice.
4. Pulver som blandats med beskrivna medel under punkt 2, bör användas inom 6 timmar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/054/001

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 22 januari 1998

Datum för senaste förnyat godkännande: 23 januari 2008

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIRACEPT 250 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller nelfinavirmesilat, vilket motsvarar 250 mg nelfinavir.

### Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Blå, avlånga bikonvexa filmdragerade tabletter.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

VIRACEPT i kombination med antiretroviral behandling är indicerat för behandling av humant immunbrist virus- (HIV-1) infekterade vuxna, ungdomar och barn som är 3 år och äldre.

För patienter som tidigare behandlats med proteashämmare (PI) ska valet av nelfinavir baseras på individuella virala resistenstester och behandlingsbakgrund.

Se avsnitt 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med VIRACEPT bör inledas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion.

VIRACEPT filmdragerade tabletter skall sväljas och alltid intas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

Patienter äldre än 13 år: den rekommenderade dosen av VIRACEPT 250 mg filmdragerade tabletter är **1250 mg (fem tabletter) två gånger dagligen eller 750 mg (tre tabletter) peroralt tre gånger per dag.**

Effekten av dosering två gånger dagligen har utvärderats vid jämförelse med dosering tre gånger dagligen främst hos patienter som inte tidigare behandlats med PI (se avsnitt 5.1).

Patienter mellan 3 och 13 år: till barn är den rekommenderade begynnelsesdosen **50-55 mg/kg två gånger dagligen** eller **25-35 mg/kg kroppsvikt per dos vid dosering tre gånger per dag.**

Den rekommenderade dosen av VIRACEPT filmdragerade tabletter, som skall ges **två gånger per dag till barn mellan 3 och 13 år**, anges i följande tabell:

<b>Dos som ges två gånger per dag till barn i åldern 3 till 13 år</b>	
<b><u>Patientens kroppsvikt</u></b> <b><u>i kg</u></b>	<b><u>Antal VIRACEPT 250 mg</u></b> <b><u>filmdragerade tabletter per dos*</u></b>
18 till 22 kg	4
över 22 kg	5

Den rekommenderade dosen av VIRACEPT filmdragerade tabletter, som skall **ges tre gånger per dag till barn mellan 3 och 13 år**, anges i tabellen nedan. **Barn som väger mellan 10,5–12 kg, 12-14 kg och 18-22 kg kommer att få olika antal tabletter vid varje måltid.** Tabellen visar ett schema som säkerställer att den lämpliga totala dagliga dosen av Viracept tas varje dag baserat på barnets vikt.

Förskrivaren bör informera vårdnadshavaren om att noga övervaka viktuppgång hos barnet för att säkerställa att den lämpliga dagliga dosen tas. Förskrivaren bör även informera vårdnadshavaren om vikten av att följa doseringsinstruktionerna samt att det lämpliga antalet tabletter bör tas vid varje dosering i samband med måltid.

<b>Dos som ges tre gånger per dag till barn i åldern 3 till 13 år</b>				
<b>Patientens kroppsvikt i kg</b>	<b>Rekommenderat antal tabletter vid varje måltid</b>			<b>Totala antalet tabletter per dag</b>
	<b>Antal tabletter vid frukost</b>	<b>Antal tabletter vid lunch</b>	<b>Antal tabletter vid middag</b>	
7,5 till 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 till 10,5 kg	1	1	1	3
<b>10,5 till 12 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>12 till 14 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
14 till 16 kg	2	2	2	6
16 till 18 kg	2	2	2	6
<b>18 till 22 kg*</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
over 22 kg	3	3	3	9

\* Barn i dessa viktklasser kommer att ges ett ojämnt antal tabletter under dagen. Det virologiska och immunologiska svaret bör övervakas för att säkerställa att dessa barn svarar på behandlingen.

Patienter som inte kan svälja tabletter kan lösa upp VIRACEPT-tabletterna i ett halvt glas vatten och samtidigt noggrant röra om med en sked. När tabletterna är upplösta ska den grumliga blåaktiga vätskan blandas väl och drickas omedelbart. Glaset bör därefter sköljas med ett halvt glas vatten och därefter också drickas omedelbart för att säkerställa att hela dosen intas.

Sura livsmedel eller juice (t.ex. apelsin-, äppeljuice eller äppelmos) rekommenderas inte att användas i kombination med VIRACEPT eftersom detta kan resultera i en bitter smak. VIRACEPT-suspensionen bör intas i samband med måltid.

Förskrivaren bör förvissa sig om att vårdnadshavaren förstår vikten av att övervaka följsamhet samt den lämpliga metoden för att förbereda och administrera Viracepttabletter till barn i varje viktklass.

Nedsatt njur- eller leverfunktion: Det finns inga data som gäller särskilt för HIV-positiva patienter med nedsatt njurfunktion och därför kan inga specifika doseringsrekommendationer ges (se avsnitt 4.4). Nelfinavir metaboliseras och elimineras främst i levern. Det finns inte tillräckliga data från patienter med nedsatt leverfunktion och därför kan inga särskilda doseringsrekommendationer ges (se avsnitt 5.2). Försiktighet skall iakttas när VIRACEPT ges till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

#### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något av hjälpämnena.

Samtidig administrering med läkemedel med snävt terapeutiskt fönster och som är substrat till CYP3A4 [t ex terfenadin, astemizol, cisaprid, amiodaron, kinidin, pimozid, triazolam, midazolam administrerat peroralt (avseende försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5), ergotaminderivat, lovastatin och simvastatin, alfuzosin och sildenafil när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension (för användning av sildenafil och andra PDE-5 hämmare hos patienter med erektil dysfunktion, se avsnitt 4.5)].

Potenta inducerare av CYP3A (t ex rifampicin, fenobarbital och karbamazepin) minskar nelfinavirs plasmakoncentrationer.

Samtidig administrering med rifampicin är kontraindicerat på grund av minskad exponering av nelfinavir. Läkare ska inte ge potenta inducerare av CYP3A4 i kombination med Viracept och ska överväga att använda andra alternativ då en patient tar VIRACEPT (se avsnitt 4.5).

Naturmedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) ska inte användas under behandling med nelfinavir på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och reducerad klinisk effekt av nelfinavir (se avsnitt 4.5).

VIRACEPT ska inte ges tillsammans med omeprazol på grund av en minskad exponering av nelfinavir och dess aktiva metabolit M8 (tert-butyl hydroxynelfinavir). Detta kan leda till minskat virologiskt svar och möjlig resistens mot VIRACEPT (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienter skall informeras om att VIRACEPT inte botar HIV-infektion och att de kan fortsätta att utveckla infektioner eller andra HIV-relaterade sjukdomar samt att VIRACEPT inte har visats minska risken för överföring av HIV-infektion genom sexuella kontakter eller blodsmitta.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Leversjukdom: Säkerheten och effekten av nelfinavir har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som får antiretroviral kombinationsbehandling löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel om samtidig antiviral behandling mot hepatit B eller C pågående. Patienter som sedan tidigare har leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad risk för abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belegg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas. Användningen av nelfinavir hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion har inte studerats. I frånvaro av sådana studier bör försiktighet iakttas, eftersom det kan ske öknings av nelfinavirnivåerna och/eller öknings av leverenzymerna.

Patienter med nedsatt leverfunktion ska inte ges kinidin med VIRACEPT.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmassa), så har fall av osteonekros rapporterats främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Nedsatt njurfunktion: Eftersom nelfinavir i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det inte troligt att substansen kommer att avlägsnas signifikant vid hemodialys eller peritoneal dialys. Därför krävs inga särskilda försiktighetsmått eller dosjusteringar för dessa patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion ska inte ges kinidin med VIRACEPT.

Diabetes mellitus och hyperglykemi: Nydebuterad diabetes mellitus, hyperglykemi eller exacerbation av diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som behandlats med proteashämmare. I några av dessa fall var hyperglykemin allvarlig och i några fall också förenad med ketoacidosis. Många patienter hade andra komplicerade sjukdomstillstånd varav en del krävde behandling med läkemedel som kan inducera diabetes eller hyperglykemi.



Patienter med hemofili: Fall av ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hudhematom och hemartrosor har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B som behandlas med PI. Till vissa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsatte behandlingen med PI, eller återinsattes om behandlingen hade avbrutits. Ett kausalsamband har anförts även om verkningsmekanismen ej har fastställts. Patienter med blödarsjuka skall därför göras uppmärksamma på risken för ökad blödningsbenägenhet.

Lipodystrofi: Antiviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (förvärvad lipodystrofi) hos HIV-patienter. Konsekvenserna på lång sikt av dessa händelser är för närvarande inte kända. Kunskap om mekanismen är ofullständig. Hypoteser finns om ett samband mellan visceral lipomatos och proteashämmare samt lipoatrofi och nukleosidanaloger (NRTI). En högre risk för lipodystrofi har associerats med individuella faktorer som hög ålder samt med läkemedelsrelaterade faktorer som längre behandlingstid med antiretrovirala medel och associerade metaboliska störningar. Klinisk bedömning bör innefatta utvärdering av fysiska tecken på omfördelning av fett. Mätning av serumlipider och blodglukos vid fasta bör övervägas. Lipidrubbnings ska behandlas på ett lämpligt sätt kliniskt (se avsnitt 4.8).

PDE-5 hämmare: Särskild försiktighet bör vidtas när sildenafil, tadalafil eller vardenafil förskrivs för behandling av erektil dysfunktion hos patienter som får VIRACEPT. Samtidig administrering av VIRACEPT tillsammans med dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer och kan resultera i associerade biverkningar såsom hypotoni, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av sildenafil som förskrivs för behandling av pulmonell arteriell hypertension med VIRACEPT är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

**HMG-CoA reduktashämmare (statiner):** HMG-CoA reduktashämmare kan interagera med proteashämmare och öka risken för myopati, inklusive rhabdomyolys. Samtidig användning av proteashämmare med lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat. Andra HMG-CoA reduktashämmare kan också interagera med proteashämmare och bör användas med försiktighet.

Samtidig administrering av salmeterol och VIRACEPT rekommenderas inte. Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar förknippade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nelfinavir metaboliseras primärt via cytokrom P450-isoenzymer CYP3A4 och CYP2C19 (se avsnitt 5.2). Nelfinavir är också en hämmare av CYP3A4. Baserat på *in vitro*-data är det osannolikt att nelfinavir kommer att hämma andra cytokrom P450 isoformer vid rekommenderade doser.

Kombination med andra läkemedel: Försiktighet rekommenderas då VIRACEPT ges samtidigt med läkemedel som är inducerare eller hämmare och/eller är substrat till CYP3A4. Sådana kombinationer kan kräva dosjustering (se även avsnitt 4.3 och 4.8).

Substrat till CYP3A4: Samtidig administrering är kontraindicerad med följande läkemedel som är substrat till CYP3A4 och som har snävt terapeutiskt fönster: terfenadin, astemizol, cisaprid, anisodaron, kinidin, ergotaminderivat, pimoqid, oralt midazolam, triazolam, alfuzosin och sildenafil när det används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av PI med sildenafil förväntas öka plasmakoncentrationen av sildenafil avsevärt och kan resultera i en ökning av biverkningar associerade med sildenafil såsom hypotension, synförändringar och priapism.

För andra substrat till CYP3A4 kan dosreduktion eller övervägande av en alternativ behandling krävas (tabell 1).

Samtidig administrering av nelfinavir med flutikasonpropionat kan öka plasmakoncentrationerna av flutikasonpropionat. Överväg andra alternativ som inte metaboliseras via CYP3A4 såsom beklometason.

Samtidig användning av trazodon och nelfinavir kan öka plasmakoncentrationerna av trazodon och en lägre dosering av trazodon bör övervägas.

Samtidig administrering av nelfinavir med simvastatin eller lovastatin kan resultera i signifikant ökning av plasmakoncentrationerna av simvastatin och lovastatin och rekommenderas inte (se avsnitt 4.3). Överväg andra alternativ som inte är substrat till CYP3A4 såsom pravastatin eller fluvastatin. Andra HMG-CoA reduktashämmare kan också interagera med proteashämmare och bör användas med försiktighet.

Samtidig administrering av salmeterol med VIRACEPT rekommenderas inte. Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar förknippade med salmeterol, inklusive QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.

Samtidig administrering av warfarin och VIRACEPT kan påverka koncentrationerna av warfarin. Det rekommenderas att INR (international normalized ratio) kontrolleras noggrant under behandling med VIRACEPT, särskilt när behandlingen inleds.

*Metaboliska enzyminducerare:* Potenta inducerare av CYP3A4 (t ex rifampicin, fenobarbital och karbamazepin) kan minska plasmakoncentrationerna av nelfinavir och samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Försiktighet skall iakttas vid samtidig användning av andra läkemedel som inducerar CYP3A4. Plasmakoncentrationerna av midazolam förväntas bli signifikant högre när midazolam ges oralt och bör därför inte ges samtidigt med nelfinavir. Parenteralt midazolam bör administreras samtidigt med nelfinavir på en intensivvårdsavdelning för att säkerställa noggrann klinisk övervakning. Dosjustering av midazolam bör övervägas om mer än en singeldos ska administreras (tabell 1).

*Metaboliska enzymhämmare:* Samtidig administrering av nelfinavir med hämmare av CYP2C19 (t ex flukonazol, fluoxetin, paroxetin, lansoprazol, imipramin, amitriptylin, och diazepam) kan förväntas minska omvandlingen av nelfinavir till dess aktiva huvudmetabolit M8 (*tert-butyl*-hydroxynelfinavir) med en samtidig ökning av plasmanivåerna för nelfinavir (se avsnitt 5.2). Begränsade kliniska data från patienter som får ett eller flera av dessa läkemedel tillsammans med nelfinavir tyder på att ingen signifikant effekt på säkerhet och effekt förväntas. Däremot kan en sådan effekt inte uteslutas.

Interaktioner av nelfinavir med utvalda läkemedel och beskrivning av nelfinavirs effekt på farmakokinetiken av läkemedlet som administrerats samtidigt och andra läkemedels effekt på farmakokinetiken av nelfinavir är listade i tabell 1.

**Tabell 1. Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel**

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b>Nukleosidanaloger (NRTI)</b>		
		Kliniskt signifikanta interaktioner har <u>inte</u> iakttagits mellan nelfinavir och nukleosidanaloger. För närvarande finns det inga belägg för att en otillräcklig effekt av zidovudin i CNS skulle kunna associeras med de marginella minskningarna av plasmanivåerna av zidovudin vid samtidig administrering av nelfinavir. Eftersom det rekommenderas att dosen ges på fastande mage skall VIRACEPT tas (tillsammans med föda) en timme eller mer än 2 timmar före zidovudin.
<b>Proteashämmare</b>		
Ritonavir 500 mg singeldos (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i 6 dagar)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C <sub>max</sub> ↔ Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna
Ritonavir 500 mg två gånger dagligen, 3 doser (nelfinavir 750 singeldos)	Ritonavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna
Ritonavir 100 mg eller 200 mg två gånger dagligen (nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen givet på morgonen)	Ritonavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 20% M8 metabolit AUC ↑ 74%	Det var ingen signifikant skillnad mellan låga doser av ritonavir (antingen 100 eller 200 mg två gånger dagligen) avseende effekt på AUC för nelfinavir och M8. Den kliniska relevansen av dessa resultat har inte klarlagts
Ritonavir 100 mg eller 200 mg två gånger dagligen (nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen givet på kvällen)	Ritonavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 metabolit AUC ↑ 86%	
Indinavir 800 mg singeldos (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen X 7 dagar)	Indinavir AUC ↑ 51% Indinavir C <sub>max</sub> ↔ Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Det har ej fastställts hur säker kombination indinavir + nelfinavir är att använda
Indinavir 800 mg var 8:e timme X 7 dagar (nelfinavir 750 mg singeldos)	Indinavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 83%	
Saquinavir 1200 mg singeldos (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen X 4 dagar)	Saquinavir AUC ↑ 392% Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	
Saquinavir 1200 mg tre gånger dagligen (nelfinavir 750 mg singeldos)	Saquinavirkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 30%	
Amprenavir 800 mg tre gånger dagligen (nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna.
<b>Icke-nukleosid RT- hämmare (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Ingen dosjustering behövs för någon av produkterna.

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
Delavirdin 400 mg tre gånger dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Säkerheten för denna läkemedelskombination har inte visats och kombinationen rekommenderas inte.
Nevirapin		En dosjustering behövs inte då nevirapin ges samtidigt med nelfinavir.
<b>Antiinfektiva medel</b>		
Rifabutin 300 mg dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Dosreduktion av rifabutin till 150 mg en gång dagligen är nödvändigt när nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen eller 1250 mg två gånger dagligen och rifabutin ges samtidigt.
Rifabutin 150 mg dagligen (Nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Dosreduktion av rifabutin till 150 mg en gång dagligen är nödvändigt när nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen eller 1250 mg två gånger dagligen och rifabutin ges samtidigt.
Rifampicin 600 mg dagligen x 7 dagar (Nelfinavir 750 mg var 8:e timme x 5-6 dagar)	Rifampicinkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↓ 82%	Samtidig användning av rifampicin och nelfinavir är kontraindicerad.
Ketoconazol	Ketoconazolkoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↑ 35%	Samtidig användning av nelfinavir och en kraftig hämmare av CYP3A, ketokonazol, resulterade i en 35-procentig ökning av AUC för nelfinavir i plasma. Denna ändring av nelfinavirkoncentrationerna anses inte kliniskt signifikant och ingen dosjustering behövs då ketokonazol och nelfinavir ges samtidigt.
<b>Orala preventivmedel</b>		
17 α-Etinylestradiol 35 µg dagligen x 15 dagar (Nelfinavir 750 mg var 8:e timme x 7 dagar)	Etinylestradiol AUC ↓ 47% Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Orala preventivmedel med etinylestradiol bör inte administreras tillsammans med nelfinavir. Alternativa preventivmetoder skall övervägas.
Noretisteron 0,4 mg dagligen x 15 dagar (Nelfinavir 750 mg var 8:e timme x 7 dagar)	Noretisteron AUC ↓ 18% Nelfinavirkoncentrationen mättes inte	Orala preventivmedel med noretisteron bör inte administreras tillsammans med nelfinavir. Alternativa preventivmetoder skall övervägas.

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b>HMG-CoA reductashämmare (Statiner)</b>		
		Eftersom ökade koncentrationer av HMG-CoA reductashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys, rekommenderas inte att dessa läkemedel kombineras med nelfinavir.
Simvastatin eller lovastatin (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ koncentrationen mättes inte	Kombination av simvastatin eller lovastatin och nelfinavir rekommenderas inte (se kontraindikation).
Atorvastatin 10 mg dagligen (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen)	Atorvastatin AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC-koncentrationen mättes inte	Atorvastatin är inte lika beroende av CYP3A4 för metabolism. När atorvastatin används tillsammans med nelfinavir, bör lägsta möjliga dos av atorvastatin administreras.
Pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin		Pravastatin och fluvastatin metabolism är inte beroende av CYP3A4 och interaktioner förväntas inte med nelfinavir. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad i kombination med nelfinavir, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin. Rosuvastatin kan också administreras med nelfinavir men patienterna bör övervakas.
<b>Antiepileptika</b>		
Fenytoin 300 mg dagligen x 7 dagar (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen x 14 days)	Fenytoin AUC ↓29% Fritt Fenytoin ↓28%	Ingen dosjustering rekommenderas för nelfinavir. Nelfinavir kan leda till minskade AUC-värdena för fenytoin. Fenytoinkoncentrationerna ska följas vid samtidig administrering av nelfinavir.
<b>Protonpumpshämmare</b>		
Omeprazol 20 mg två gånger dagligen x 4 dagar givet 30 minuter före nelfinavir (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen x 4 dagar)	Omeprazolekoncentrationen mättes inte Nelfinavir AUC ↓36% Nelfinavir Cmax ↓37% Nelfinavir Cmin ↓39% M8 metabolit AUC ↓92% M8 metabolit Cmax ↓ 89% M8 metabolit Cmin ↓ 75%	Omeprazol ska inte ges tillsammans med nelfinavir. Absorptionen av nelfinavir kan minska vid tillstånd då pH i magsäcken är förhöjt, oavsett orsak. Samtidig administrering av nelfinavir och omeprazol kan leda till ett lägre virologiskt svar och därför är samtidig administrering kontraindicerad. Försiktighet rekommenderas när nelfinavir administreras tillsammans med andra protonpumpshämmare.

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b>Sömnmedel och lugnande medel</b>		
Midazolam	Inga interaktionsstudier har utförts med samtidig administrering av nelfinavir och bensodiazepiner.	Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Samtidig administrering med midazolam och nelfinavir kan medföra en stor ökning av koncentrationen för denna bensodiazepin. Baserat på data från andra hämmare av CYP3A4 förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara signifikant högre då midazolam ges peroralt. Därför ska nelfinavir inte ges tillsammans med midazolam givet oralt. Om nelfinavir ges samtidigt med parenteralt midazolam ska det göras på en intensivvårdsavdelning eller annan likvärdig avdelning, för att säkerställa noggrann klinisk övervakning och lämpligt medicinskt omhändertagande vid fall av respiratorisk depression och/eller förlängd sedering. Dosjusteringar av midazolam ska övervägas, särskilt om mer än en singeldos av midazolam administreras.
<b>H1 receptor antagonist, 5-HT agonist</b>		
Terfenadin, astemizol, cisaprid	Nelfinavir ökar plasmakoncentrationen av terfenadin. Liknande interaktioner är troliga med astemizol och cisaprid.	Nelfinavir får inte ges samtidigt med terfenadin, astemizol eller cisaprid på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande hjärtarytmier.
<b>Endotelinreceptorantagonister</b>		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av bosentan.	När det administreras samtidigt med nelfinavir ska patientens tolerabilitet för bosentan monitoreras.
<b>Analgetika</b>		
Metadon 80 mg + 20 mg dagligen > 1 månad (Nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen i 6 dagar)	Metadon AUC ↓47%	Ingen av personerna uppvisade abstinenssymtom i denna studie. Däremot kan man, på grund av farmakokinetiska förändringar, förvänta att några patienter som erhåller denna läkemedelskombination kan få abstinenssymtom och kräva en dosökning av metadondosen. Metadons AUC-värde kan minska vid samtidig administrering av nelfinavir. Därför kan en upptitrering av metadondosen krävas vid samtidig behandling med nelfinavir.

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b>Inhalerad/nasal steroid</b>		
Flutikason	↑ Flutikason	Samtidig användning av flutikasonpropionat och VIRACEPT kan öka plasmakoncentrationerna av flutikasonpropionat. Används med försiktighet. Överväg andra alternativ till flutikasonpropionat som inte metaboliseras via CYP3A4 såsom beklometason, särskilt vid långtidsbehandling.
<b>Antidepressiva</b>		
Trazodon	↑ Trazodon	Samtidig användning av trazodon och VIRACEPT kan öka plasmakoncentrationerna av trazodon. Kombinationen bör användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon bör övervägas.
<b>PDE-5 hämmare för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH)</b>		
Tadalafil	Ej studerat. Samtidig användning av tadalafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av tadalafil.	Samtidig användning av tadalafil och VIRACEPT för behandling av pulmonell arteriell hypertension rekommenderas inte.
Sildenafil	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av sildenafil.	Sildenafil är kontraindicerat att ges med VIRACEPT (se kontraindikationer).
<b>PDE-5 hämmare för behandling av erektil dysfunktion (ED)</b>		
Tadalafil	Ej studerat. Samtidig användning av tadalafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av tadalafil.	Används med ökad monitorering för biverkningar associerade med ökad exponering för tadalafil.
Sildenafil	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av sildenafil.	Sildenafil i en startdos som inte överstiger 25 mg på 48 timmar. Används med ökad monitorering för biverkningar associerade med ökad exponering för sildenafil.
Vardenafil	Ej studerat. Samtidig användning av vardenafil och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av vardenafil.	Används med ökad monitorering för biverkningar associerade med ökad exponering för vardenafil.
<b>Medel mot gikt</b>		
Kinidin	Ej studerat. Samtidig användning av kinidin och nelfinavir kan öka plasmanivåerna av kinidin.	En minskning av kinidindosen eller att kinidinbehandlingen avbryts rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med nelfinavir krävs. Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion bör inte ges kinidin tillsammans med nelfinavir (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelat per terapiområde (dos nelfinavir som användes i studien)	Effekt på läkemedelsnivå % förändring	Rekommendation rörande samtidig administrering
<b>Naturmedel</b>		
Johannesört	Plasmanivåer av nelfinavir kan reduceras vid samtidig användning med naturmedel innehållande johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturmedel som innehåller johannesört skall inte användas tillsammans med nelfinavir. Om en patient redan använder johannesört, avsluta intaget, kontrollera virusnivåer och om möjligt nelfinavirnivåer. Nivåerna av nelfinavir kan öka vid utsättande av johannesört, och dosen av nelfinavir kan behöva justeras. Den inducerande effekten av johannesört kan bestå minst 2 veckor efter utsättandet av behandlingen.

↑ Anger ökningen, ↓ anger minskningen, ↔ anger att det skett en minimal förändring (<10%).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Inga behandlingsrelaterade biverkningar har noterats i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor vid doser där systemexponeringen är jämförbar med den vid human exponering. Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. VIRACEPT ska endast ges under graviditet om den förväntade nyttan överväger den möjliga risken för fostret.

Det rekommenderas att kvinnor som infekterats med HIV inte skall amma sina barn under några omständigheter för att undvika överföring av HIV. Studier på diande råttor visade att nelfinavir utsöndrades i mjölken. Det är okänt om nelfinavir utsöndras i bröstmjölk hos människor. Mödrar skall instrueras att inte amma när de behandlas med VIRACEPT.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

VIRACEPT har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Säkerheten för VIRACEPT 250 mg tabletter har undersökts i kontrollerade kliniska studier med över 1300 patienter. Majoriteten av patienterna i dessa studier fick antingen 750 mg tre gånger dagligen, antingen enbart eller i kombination med nukleosidanaloger, eller 1250 mg två gånger dagligen i kombination med nukleosidanaloger.

Följande biverkningar med en möjlig relation till nelfinavir har rapporterats mest frekvent: diarré, illamående och utslag. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar från kliniska prövningar med nelfinavir

Biverkningar från kliniska prövningar finns sammanställda i tabell 2. Listan inkluderar även uttalade avvikande laboratorieresultat som har observerats med nelfinavir (efter 48 veckor).



**Tabell 2: Förekomsten av biverkningar och uttalade avvikande laboratorieresultat i fas II och fas III-studierna. (Mycket vanlig ( $\geq 10\%$ ), vanlig ( $\geq 1\%$  och  $< 10\%$ ))**

<b>Kroppssystem</b>	Biverkning
<b>Biverkningsfrekvens</b>	
Grad 3&4	Alla grader
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
Mycket vanlig	Diarré
Vanlig	Illamående, flatulens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanlig	Utslag
<i>Undersökningar</i>	
Vanlig	Ökat alanin-aminotransferas, ökat aspartat-aminotransferas, neutropeni, ökat CK, minskat antal neutrofiler

#### Barn och spädbarn:

Totalt fick ungefär 400 patienter nelfinavir i pediatrika behandlingsstudier under upp till 96 veckor (studie 524, 556, PACTG 377/725 och PENTA-7). Biverkningsprofilen som sågs i de pediatrika kliniska studierna var liknande den för vuxna. Den vanligast rapporterade biverkningen hos barn var diarré. Det mest frekvent avvikande laboratorieresultat som sågs var neutropeni/leukopeni. Totalt i dessa studier avbröt färre än 13% av patienterna behandlingen på grund av biverkningar.

#### Erfarenhet efter marknadsintroduktion av nelfinavir

Nedan summeras allvarliga och icke-allvarliga biverkningar från spontana rapporter efter marknadsintroduktionen (där nelfinavir tagits som den enda proteashämmaren eller i kombination med annan antiretroviral behandling) som inte har nämnts tidigare i avsnitt 4.8 och för vilka ett möjligt samband till nelfinavir inte kan uteslutas. Eftersom dessa uppgifter kommer från det spontana rapporteringssystemet är inte biverkningsfrekvenserna bekräftade.

#### Immunsystemet:

*Mindre vanlig ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* överkänslighetsreaktioner inklusive bronkospasm, feber, klåda, ödem i ansiktet och hudutslag makulopapulös eller bullös dermatit.

#### Metabolism och nutrition:

*Mindre vanlig – sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 1\%$ ):* Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med omfördelning av kroppsfett (förvärvad lipodystrofi) hos HIV-patienter, inkluderande minskning av perifert och facialt subkutant fett, ökning av intraabdominellt och visceralt fett, brösthypertrofi och dorsocervikal fettackumulering (lipohypertrofi “buffalo hump”).

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* nydebuterad diabetes mellitus eller exacerbation av befintlig diabetes mellitus.

#### Mag-tarmkanalen:

*Mindre vanlig ( $\geq 0,1\%$  -  $\leq 1\%$ ):* kräkning, pankreatit/ökat amylas.

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* abdominell utspändhet

#### Lever och gallvägar:

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* hepatit, ökning av leverenzymerna och gulsot då nelfinavir används i kombination med andra antiretrovirala medel.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv:

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* Ökat CK, myalgi, myosit och rabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

#### Blodkärl:

*Sällsynt ( $\geq 0,01\%$  -  $\leq 0,1\%$ ):* ökad spontan blödningsbenägenhet hos patienter med hemofili.

#### Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynt ( $\leq 0,01$  %) inklusive enstaka fall: Erythema multiforme.

#### Pediatrika patienter:

Ytterligare biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen och dessa anges nedan. Eftersom dessa uppgifter kommer från det spontana rapporteringssystemet är biverkningsfrekvensen okänd: Hypertriglyceridemi, anemi, ökad mjölksyra i blodet och pneumoni.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Antiretroviral kombinationsbehandling har associerats med metabola störningar såsom ökning av triglycerider i blodet, ökning av kolesterol i blodet, insulinresistens, hyperglykemi och hyperlaktatemi. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

## 4.9 Överdoser

Erfarenhet av akut överdosering med VIRACEPT på människor är begränsad. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av nelfinavir. Nelfinavir som ej absorberats, kan vid behov elimineras med kräkning eller magsköljning. Dessutom kan aktivt kol användas för att underlätta eliminering av nelfinavir som ej absorberats. Eftersom nelfinavir är kraftigt proteinbunden är det osannolikt att dialys kan avlägsna någon större mängd ur blodet.

Överdoser med nelfinavir kan teoretiskt ge upphov till förlängning av QT-intervallet i EKG (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas övervakning av överdoserade patienter.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virusnämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05A E04

Verkningsmekanism: HIV proteas är ett enzym som behövs för proteolytisk klyvning av virala prekursor-polyproteiner till de individuella proteiner som finns i smittsam HIV. Klyvningen av dessa virala polyproteiner är essentiell för att det smittsamma viruset skall kunna mogna. Nelfinavir binds reversibelt till det aktiva bindningsstället för HIV-proteas och förhindrar klyvning av polyproteiner, vilket ger upphov till att omogna icke smittsamma viruspartiklar bildas.

Antiviralaktivitet in vitro: Nelfinavirs antivirala aktivitet *in vitro* har påvisats i lymfoblastoida cellinjer, perifera blodlymfocyter och monocyter/makrofager som infekteras av både akuta och kroniska HIV infektioner. Nelfinavir har visats vara aktiv mot ett stort urval av laboratoriestammar och kliniska isolat av HIV-1 och HIV-2 stammar av ROD. EC<sub>95</sub> (koncentration som är 95 % effektiv) för nelfinavir ligger mellan 7 och 111 nM (medelvärdet är 58 nM). Nelfinavir visade additiva till synergistiska effekter mot HIV i kombination med hämmare av omvänt transkriptas: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) och stavudin (d4T), utan förhöjd cytotoxicitet.

Resistens: Virus kan undvika nelfinavirs effekt via proteasmutationer vid aminosyrarpositionerna 30, 88 och 90.

**In vitro:** Isolat av HIV med minskad känslighet för nelfinavir har selekterats *in vitro*. HIV-isolat från selekterade patienter behandlade med enbart nelfinavir eller i kombination med nukleosidanaloger undersöktes avseende fenotypiska (n=19) och genotypiska (n=195, varav 157 var utvärderbara) förändringar i kliniska prövningar under en period av 2 till 82 veckor. En eller flera virala proteasmutationer vid aminosyrapositionerna 30, 35, 36, 46, 71, 77 och 88 detekterades hos > 10 % av patienterna med utvärderbara isolat. Av 19 patienter där både fenotypisk och genotypisk analys utfördes på kliniska isolat, uppvisade 9 patienters isolat reducerad känslighet (5- till 93-faldigt) för nelfinavir *in vitro*. Isolat från alla 9 patienter innehöll en eller flera mutationer i den virala proteasgenen. Det vanligaste stället för mutation föreföll vara aminosyraposition 30.

**Korsresistens in vitro:** Isolat av HIV, som erhöles från 5 patienter under nelfinavirbehandling, visade en 5- till 93-faldig minskning i nelfinavirkänslighet *in vitro* då det jämfördes med matchande ursprungliga isolat men visade inte en samstämmig minskning i känsligheten för indinavir, ritonavir, saquinavir eller amprenavir *in vitro*. Omvänt uppvisade 6 av 7 kliniska isolat, efter ritonavirbehandling, minskad ritonavirkänslighet (8- till 113-faldigt) *in vitro* jämfört med ursprungsvärdet och uppvisade minskad känslighet för nelfinavir *in vitro* (5-40-faldigt). Ett HIV-isolat erhöles från en patient som behandlades med saquinavir som uppvisade en sju-faldigt minskad känslighet men visade däremot inte någon minskad känslighet mot nelfinavir. Korsresistens mellan nelfinavir och nukleosidanaloger är osannolikt eftersom olika målenzym är involverade. Kliniska isolat (n=5) med minskad känslighet mot zidovudin, lamivudin eller nevirapin förblir fullt känsliga för nelfinavir *in vitro*.

**In vivo:** Den totala incidensen av D30N-mutationen i det virala proteaset av utvärderbara isolat (n=157) från patienter som fick enbart nelfinavir eller nelfinavir i kombination med zidovudin och lamivudin eller stavudin var 54,8 %. Den totala incidensen av andra mutationer associerade med primär resistens mot PI var 9,6 % för L90M-substitution medan inga substitutioner observerades vid 48, 82 och 84.

**Kliniska farmakodynamiska data:** Behandling med enbart nelfinavir eller med nelfinavir i kombination med andra antiretrovirala medel har visats minska virusförekomst och öka antalet CD4-celler hos HIV-1 seropositiva patienter. Minskningen av HIV RNA som observerades med enbart nelfinavir behandling var mindre uttalad och hade kortare duration. Effekten av nelfinavir (enbart eller i kombination med andra antiretrovirala medel) på biologiska markörer för sjukdomsaktivitet såsom antalet CD4-celler och virus-RNA har studerats i flera studier med HIV-1 infekterade patienter.

Effekten vid administrering två gånger dagligen jämfört med behandling tre gånger dagligen med VIRACEPT 250 mg tabletter har primärt utvärderats hos patienter som inte tidigare behandlats med PI. I en randomiserad, öppen studie jämfördes HIV RNA suppressionen av nelfinavir 1250 mg två gånger dagligen med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen hos patienter som tidigare inte behandlats med PI och som också erhöles stavudin (30-40 mg två gånger dagligen) och lamivudin (150 mg två gånger dagligen).

Andel av patienter med HIV RNA under detektionsgränsen (känslig och ultrakänslig analysmetod) vid vecka 48				
Analysmetod	Analys	Viracept x 2 (%)	Viracept x 3 (%)	95 % KI
Känslig	Observerade data	135/164 (82 %)	146/169 (86 %)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73 %)	161/206 (78 %)	(-14, +3)
	ITT (NC = F)	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)	(-12, +6)
Ultrakänslig	Observerade data	114/164 (70 %)	125/169 (74 %)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61 %)	136/206 (66 %)	(-15, +4)
	ITT (NC = F)	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)	(-13, +6)

LOCF= Last observation carried forward

ITT = Intention to Treat

NC = F: non-completers = failures

Doseringen två gånger dagligen gav signifikant högre maximala plasmakoncentrationer av nelfinavir jämfört med dosering tre gånger dagligen. Små, ej statistiskt signifikanta skillnader observerades för

andra farmakokinetiska parametrar utan någon trend som visade fördelar för den ena doseringen jämfört med den andra. Trots att studie 542 inte visade några statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan de två doseringsregimerna i en patientpopulation som huvudsakligen ej behandlats tidigare med antiretrovirala medel, så är signifikansen av dessa resultat för patienter som tidigare behandlats med proteashämmare inte känd.

I en studie med 297 HIV-1 seropositiva patienter behandlade med zidovudin och lamivudin i kombination med nelfinavir (2 olika doser) eller enbart zidovudin och lamivudin, var medel CD4 cell antalet före behandling 288 celler/mm<sup>3</sup> och medelplasma HIV RNA före behandling 5,21 log<sup>10</sup> kopior/ml (160 394 kopior/ml). Minskningen av plasma HIV RNA vid användning av PCR analys (< 400 kopior/ml) efter 24 veckor var i genomsnitt 2,33 log<sup>10</sup> för de patienter som fått kombinationsterapi med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen jämfört med 1,34 log<sup>10</sup> för de patienter som fick enbart zidovudin och lamivudin. Efter 24 veckor var andelen patienter vars plasma HIV RNA nivåer hade minskat till under detektionsgränsen (< 400 kopior/ml) 81 % för den grupp som behandlats med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin och 8 % för de som enbart fick zidovudin och lamivudin. Medelantalet CD4-celler efter 24 veckor ökade med 150 celler/mm<sup>3</sup> för den grupp som behandlats med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin och 95 celler/mm<sup>3</sup> för de som enbart fick zidovudin och lamivudin. Vid 48 veckor var ungefär 75 % av patienterna som behandlats med nelfinavir 750 mg tre gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin fortfarande under detektionsgränsen (< 400 kopior/ml). I medeltal var ökningen av antalet CD4-celler 198 celler/mm<sup>3</sup> vid 48 veckor för denna grupp.

Inga viktiga skillnader i säkerhet eller tolerabilitet sågs mellan grupperna som doserades två gånger dagligen respektive tre gånger dagligen, då samma andel av patienterna i respektive behandlingsarm fick biverkningar av varierande intensitet utan samband till vilken doseringsregim som användes i prövningen.

Plasmanivåerna av vissa HIV-1 proteashämmare som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 kan öka vid samtidig administrering av lågdos ritonavir som hämmar denna metabolism. Behandlingsrekommendationerna för ett flertal proteashämmare som uppvisar denna interaktion kräver samtidig administrering av låg dos ritonavir ("boosting") för att höja plasmanivåerna och optimera antiviral effekt. Plasmanivåerna för nelfinavir, som huvudsakligen metaboliseras via CYP2C19 och bara delvis via CYP3A4, höjs inte mycket vid samtidig administrering av ritonavir, och därför behöver inte nelfinavir ges samtidigt med låg dos ritonavir. Två studier har jämfört säkerheten och effekten av nelfinavir (utan boosting) med ritonavir-boostade proteashämmare, båda i kombination med andra antiretrovirala medel.

Studie M98-863 är en randomiserad, dubbelblind prövning med 653 patienter, som inte tidigare behandlats med antiretrovirala medel, som undersökte lopinavir/ritonavir (400/100 mg två gånger dagligen, n=326) jämfört med nelfinavir (750 mg tre gånger dagligen, n=327) vardera i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) och stavudin (40 mg två gånger dagligen). Medianen för ursprungsvärdet för HIV-1 RNA var 4,98 log<sup>10</sup> kopior/ml och 5,01 log<sup>10</sup> kopior/ml för behandlingsgrupperna nelfinavir respektive lopinavir/ritonavir. Medianen för ursprungsvärdet av antalet CD4+ celler var 232 celler/mm<sup>3</sup> i båda grupperna. Vid vecka 48 hade 63 % av nelfinavirpatienterna och 75 % av lopinavir/ritonavir-patienterna HIV-1 RNA <400 kopior/ml, medan 52% av nelfinavir- och 67 % av lopinavir/ritonavir-patienterna hade HIV-1 RNA <50 kopior/ml (intention to treat, saknas = terapivikt). Medelvärdet för ökningen av antal CD4+-celler från ursprungsvärdet vid vecka 48 var 195 celler/mm<sup>3</sup> och 207 celler/mm<sup>3</sup> i nelfinavirgruppen respektive lopinavir/ritonavir-gruppen. Under 48 veckors behandling sågs en statistiskt signifikant högre andel av patienter i lopinavir/ritonavir-gruppen som hade HIV-1 RNA < 50 kopior/ml jämfört med i nelfinavirgruppen.

Studie APV30002 är en randomiserad, öppen prövning med 649 patienter som inte tidigare behandlats med antiretrovirala medel och med framskriden HIV-sjukdom som undersökte fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg en gång dagligen, n=322) jämfört med nelfinavir (1250 mg två gånger dagligen, n=327) vardera i kombination med lamivudin (150 mg två gånger dagligen) och abacavir (300 mg två

gångar dagligen). Medianen för ursprungsvärdet för HIV-1 RNA var  $4,8 \log^{10}$  kopior/ml i båda behandlingsgrupperna. Medianen för ursprungsvärdet av antalet CD4+ celler var  $177 \times 10^6$  celler/l och  $166 \times 10^6$  celler/l för nelfinavirgruppen respektive fosamprenavir/ritonavir-gruppen. Vid vecka 48 påvisades "non-inferiority". 68 % av patienterna behandlade med nelfinavir och 69 % av patienterna behandlade med fosamprenavir/ritonavir hade plasma HIV-1 RNA  $<400$  kopior/ml medan 53 % av nelfinavir- och 55 % av fosamprenavir/ritonavir-patienterna hade HIV-1 RNA  $<50$  kopior/ml (intention to treat, rebound/avbrytande = terapivikt). Medianvärdet för ökningen från ursprungsvärdet av antal CD4+-celler vid vecka 48 var 207 celler/mm<sup>3</sup> och 203 celler/mm<sup>3</sup> för nelfinavir respektive fosamprenavir/ritonavir. Viologisk svikt var större i nelfinavirgruppen (17 %) än i fosamprenavir/ritonavir-gruppen (7 %). Behandlingsutlöst NRTI-resistens var signifikant mindre frekvent med fosamprenavir/ritonavir jämfört med nelfinavir (13 % jämfört med 57 %;  $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetiska data för nelfinavir har utvärderats hos friska individer och hos HIV-infekterade patienter. Inga väsentliga skillnader har iakttagits.

**Absorption:** Vid singel eller upprepade orala doser med 500 till 750 mg (två till tre 250 mg tabletter) med föda uppnåddes normalt  $C_{max}$  för nelfinavir efter 2 till 4 timmar.

Vid upprepad dosering med 750 mg var 8:e timme i 28 dagar (steady-state) var genomsnittet av maxvärdet för plasmakoncentrationerna ( $C_{max}$ ) 3-4 µg/ml och plasmakoncentrationen före nästa dos (dalkoncentration) var 1-3 µg/ml. En mer än dosproportionell ökning av nelfinavirs plasmakoncentrationer noterades efter singel doser men detta observerades inte efter upprepad dosering.

I en farmakokinetisk studie med HIV-positiva patienter jämfördes upprepad dosering av 1250 mg två gånger dagligen med upprepad dosering av 750 mg tre gånger dagligen under 28 dagar. Patienterna som fick VIRACEPT två gånger dagligen ( $n=10$ ) erhöll maximal plasmakoncentration av nelfinavir  $C_{max}$  på  $4,0 \pm 0,8$  µg/ml samt dalkoncentrationer morgon och kväll på  $2,2 \pm 1,3$  µg/ml respektive  $0,7 \pm 0,4$  µg/ml. Patienterna som fick VIRACEPT tre gånger dagligen ( $n=11$ ) erhöll maximal plasmakoncentration av nelfinavir ( $C_{max}$ ) på  $3,0 \pm 1,6$  µg/ml samt dalkoncentrationer morgon och kväll på  $1,4 \pm 0,6$  µg/ml respektive  $1,0 \pm 0,5$  µg/ml. Skillnaden mellan dalkoncentrationerna morgon och eftermiddag eller kväll för behandlingarna tre gånger dagligen och två gånger dagligen har också observerats hos friska försökspersoner som doserades med exakta 8- och 12-timmarsintervall.

Nelfinavirs farmakokinetik är jämförbar vid dosering två respektive tre gånger dagligen. Hos patienter var  $AUC_{0-24}$  för nelfinavir vid doseringen 1250 mg två gånger dagligen  $52,8 \pm 15,7$  µg·h/ml ( $n=10$ ) och vid doseringen 750 mg tre gånger dagligen var  $AUC_{0-24}$   $43,6 \pm 17,8$  µg·h/ml ( $n=11$ ). Exponeringen vid dalkoncentrationen förblir minst tjugofaldigt större än medelvärdet av  $IC_{95}$  under doseringsintervallet för båda doseringsregimerna. Den kliniska relevansen av att relatera in vitro-mått med läkemedlets potens eller kliniska effekt har inte fastställts.

En större än dosproportionell ökning av nelfinavirs plasmakoncentrationer noterades efter singeldoser. Detta observerades dock inte efter upprepad dosering.

Den absoluta biotillgängligheten av VIRACEPT har inte fastställts.

### Inverkan av föda på oral absorption

Föda ökar nelfinavirexponeringen och minskar nelfinavirs farmakokinetiska variabilitet jämfört med vid fasta. I en studie fick försökspersoner en singeldos av 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastande mage eller efter födointag (tre måltider med olika kalori- och fettinnehåll). I en annan studie fick försökspersoner singeldoser av 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter) på fastande mage eller efter födointag (två måltider med olika fettinnehåll). Resultaten från de två studierna är summerade nedan.

**Ökning av AUC, C<sub>max</sub> och t<sub>max</sub> för nelfinavir efter födointag jämfört med vid fasta efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)**

Antal Kcal	% Fett	Antal försökspersoner	AUC "faldig" ökning	C <sub>max</sub> "faldig" ökning	Ökning av t <sub>max</sub> (tim)
125	20	n=21	2,2	2,0	1,00
500	20	n=22	3,1	2,3	2,00
1000	50	n=23	5,2	3,3	2,00

**Ökning av nelfinavir AUC, C<sub>max</sub> och t<sub>max</sub> vid födointag med lite fett (20%) jämfört med mycket fett (50%) jämfört med vid fasta efter 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg tabletter)**

Antal Kcal	% Fett	Antal försökspersoner	AUC "faldig" ökning	C <sub>max</sub> "faldig" ökning	Ökning av t <sub>max</sub> (tim)
500	20	n=22	3,1	2,5	1,8
500	50	n=22	5,1	3,8	2,1

Exponeringen för nelfinavir ökar med ökande kalori- eller fetthinnehåll i måltiden som matas med VIRACEPT.

*Distribution:* Nelfinavir är i hög grad bundet till plasmaprotein ( $\geq 98\%$ ). De uppskattade distributionsvolymerna hos både djur och människor är (2-7 l/kg) vilka överskrider den totala volymen av kroppsvatten, vilket tyder på omfattande penetration av nelfinavir till vävnad.

*Metabolism:* *In vitro*-studier visade att flera cytokrom P-450 isoformer, inklusive CYP3A, CYP2C19/C9 och CYP2D6 ansvarar för metaboliseringen av nelfinavir. En huvudmetabolit och flera mindre oxidativa metaboliter återfanns i plasma. Den huvudsakliga oxidativa metaboliten, M8 (*tert-butyl* hydroxynelfinavir), har samma *in vitro* antiviral aktivitet som moderssubstanten, och bildandet av huvudmetaboliten katalyseras av det polymorfa cytokrom CYP2C19. Den fortsatta nedbrytningen av M8 verkar katalyseras av CYP3A4. Hos personer med normal aktivitet av CYP2C19 är plasmanivåerna för denna metabolit ungefär 25 % av den totala nelfinavirrelaterade koncentrationen. Hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 eller hos patienter som samtidigt får starka hämmare av CYP2C19 (se avsnitt 4.5) förväntas plasmanivåerna av nelfinavir vara förhöjda medan nivåerna av *tert-butyl* hydroxynelfinavir skulle vara försumbara eller ej mätbara.

*Elimination:* Estimat av oralt clearance efter singel doser (24-33 l/tim) och upprepade doser (26-61 l/tim) tyder på att nelfinavir har normal till hög biotillgänglighet i levern. Terminal halveringstid i plasma var normalt 3.5 till 5 timmar. Huvuddelen (87 %) av en oral dos på 750 mg som innehöll <sup>14</sup>C-nelfinavir återfanns i feces. Total radioaktivitet i feces utgjordes av nelfinavir (22 %) och flera oxidativa metaboliter (78 %). Endast 1-2 % av dosen återfanns i urinen och huvudsakligen som oförändrad nelfinavir.

*Farmakokinetik hos speciella populationer:*

*Barn:*

Hos barn i åldrarna mellan 2 och 13 år är clearance för oralt administrerat nelfinavir cirka 2 till 3 gånger högre än för vuxna, med en stor interindividuell variabilitet. Om VIRACEPT oralt pulver eller tabletter i en dos av cirka 25-30 mg/kg tre gånger per dag intas med föda uppnås steady-state plasmakoncentrationer som liknar de som erhålls för vuxna patienter som får 750 mg tre gånger per dag.

Farmakokinetiken av nelfinavir har undersökts i 5 studier på barn från födelsen till 13 års ålder. Patienterna fick VIRACEPT antingen tre gånger dagligen eller två gånger dagligen med föda eller med måltider. Doseringsregim och associerade AUC<sub>24</sub> värden är summerade nedan.

## Sammanfattning av steady-state AUC<sub>24</sub> av nelfinavir vid barnstudier

Protokoll nr.	Doseringsregim <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	Ålder	Mat som tagits med Viracept	AUC <sub>24</sub> (mg.tim/l) Aritmetiskt medelvärde ± SD
AG1343-524	20 (19-28) mg/kg tre gånger dagligen	14	2-13 år	Pulver med mjölk, ersättning, pudding, eller vatten, som del av en lätt måltid eller tablett som tagits med en lätt måltid	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48-60) mg/kg två gånger dagligen	6	3-11 år	Med föda	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34-43) mg/kg tre gånger dagligen	4	2-9 månader	Med mjölk	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55-83) mg/kg två gånger dagligen	12	2-9 månader	Med mjölk	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14-56) mg/kg två gånger dagligen	10	6 veckor 1 vecka	Pulver med vatten, mjölk, ersättning, sojaersättning, sojamjölk, eller kosttillskott	44,1 ± 27,4 45,8 ± 32,1

<sup>1</sup> Protokollspecificerad dos (verkligt doseringsområde)

<sup>2</sup> n: antal patienter med utvärderingsbara farmakokinetiska resultat

C<sub>trough</sub>-värden är inte presenterade i tabellen på grund av att de inte är tillgängliga från alla studier

Farmakokinetiska data är också tillgängliga för 86 patienter (ålder 2 till 12 år) som fått VIRACEPT 25-35 mg/kg tre gånger dagligen i studien AG1343-556. Farmakokinetiska data från studie AG1343-556 var mer varierande än data från andra studier som genomförts på den pediatrika populationen; det 95% konfidensintervall för AUC<sub>24</sub> var 9 till 121 mg.tim/l.

Sammanfattningsvis var användning av VIRACEPT på den pediatrika populationen förknippad med en mycket varierande läkemedelsexponering. Anledningen till den stora variationen är inte känd men kan bero på ojämnt födointag hos pediatrika patienter.

### Äldre:

Det saknas data för gamla.

### Nedsatt leverfunktion:

Flerdos farmakokinetiken av nelfinavir har inte studerats hos HIV-positiva patienter med leverinsufficiens. Farmakokinetiken av nelfinavir efter en enkeldos av 750 mg studerades hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. AUC för nelfinavir ökade med 49 %-69 % hos patienterna i gruppen med nedsatt leverfunktion (Child-Turcotte klass A-C) jämfört med gruppen av friska försökspersoner. Specifika doseringsrekommendationer för nelfinavir kan inte göras baserat på resultaten av denna studie. En annan studie utvärderade farmakokinetiken vid steady state av nelfinavir (1250 mg två gånger dagligen i 2 veckor) hos vuxna HIV-seronegativa personer med mild (Child-Pugh A; n=6) eller måttligt (Child-Pugh B; n=6) nedsatt leverfunktion. Jämfört med personer i kontrollgruppen med normal leverfunktion var AUC och C<sub>max</sub> för nelfinavir inte signifikant skilt för

personer med mild nedsättning men var 62% respektive 22% högre hos personer med måttlig nedsättning av leverfunktionen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I *in vitro*-studier hämmades klonade humana hjärtpotassiumkanaler (hERG) av höga koncentrationer av nelfinavir och dess aktiva metabolit M8. HERG-potassiumkanalerna hämmades med 20 % vid nelfinavirkoncentrationer som var ungefär fyra- till fem-faldigt och M8-koncentrationer som var ungefär sjuttiofaldigt högre än medelvärdet av fria terapeutiska nivåer hos människa. I motsats till detta observerades vid liknande doser inga effekter som tydde på en förlängning av QT-intervallet av EKG hos hundar eller i isolerad hjärtvävnad. Den kliniska relevansen av dessa *in vitro*-data är okänt. Däremot kan, baserat på data från andra produkter som är kända att förlänga QT-intervallet, en hämning av hERG-potassiumkanalerna med > 20 % vara kliniskt relevant. Därför ska potentialen för QT-prolongering övervägas vid fall av överdosering (se avsnitt 4.9).

Akut och kronisk toxicitet: Studier avseende akut och kronisk oral toxicitet genomfördes på mus (500 mg/kg/dag), råttor (upp till 1000 mg/kg/dag) och apa (upp till 800 mg/kg/dag). I råttor noterades en ökning av leverns vikt och dosrelaterad hypertrofi av sköldkörtelns follikulära celler. Minskad vikt och allmänt sämre fysiskt tillstånd observerades hos apor samt en allmän påverkan på magtarmkanalen.

Mutagenicitet: *In vitro*- och *in vivo*-studier med och utan metabolisk aktivering har visat att nelfinavir inte har någon mutagen eller genotoxisk aktivitet.

Cancerframkallande egenskaper: Peroral karcinogenicitetsstudie med nelfinavirmesilat utfördes under två års tid på mus och råttor. Hos möss resulterade administrering av upp till 1 000 mg/kg/dag inte i något tecken på en onkogen effekt. Hos råttor resulterade administrering av 1 000 mg/kg/dag i en ökad incidens av tyroid follikulär-cellsadenom och karcinom jämfört med kontrollgruppen. Systemexponeringen var 3 till 4 gånger högre än terapeutiska doser hos människa. Administrering av 300 mg/kg/dag resulterade i en ökad incidens av tyroid follikulär-cellsadenom. Kronisk nelfinavirbehandling hos råttor har visats ge effekter som överensstämmer med enzyminduktion vilket pre-disponerade råttor, men inte människor, för tyroida neoplasmer. Sammantaget tyder resultaten på att nelfinavir sannolikt inte är karcinogent hos människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Varje tablett innehåller följande hjälpämnen:

Tablettkärna:  
Kalciumsilikat,  
Krospovidon,  
Magnesiumstearat,  
Indigokarminpulver (E 132).

Tabletthölje:  
Hypromellos  
Glyceroltriacetat

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.



### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30°C

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

VIRACEPT filmdragerade tabletter tillhandahålls i HDPE plastflaskor som innehåller 270 eller 300 tabletter, och har barnsäkra polypropylenlock vars insida är täckt med polyetylen. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 22 januari 1998

Datum för senaste förnytt godkännande: 23 januari 2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## **BILAGA II**

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver:

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

VIRACEPT 250 mg filmdragerade tabletter:

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

**B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Plan för riskhantering

Innehavaren av godkännande för försäljning förbinder sig att genomföra de studier samt ytterligare aktiviteter inom biverkningsövervakning som anges detaljerat i planen för biverkningsövervakning, som överenskommet i version 1, daterad 30 juli 2007 av planen för riskhantering (RSP) presenterad i Modul 1.8.2 i ansökan om godkännande för försäljning och all ytterligare uppdateringar av RSP överenskomna med CHMP.

I enlighet med CHMP:s riktlinje för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk, skall en uppdaterad RSP tillhandahållas samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom, skall en uppdaterad plan för riskhantering inlämnas

- När ny information erhålls, vilken kan påverka den aktuella säkerhetskriteriet, planen för biverkningsövervakning eller aktiviteter inom riskminimering
- Inom 60 dagar efter att en viktig (biverkningsövervaknings- eller risk minimerings-) milstolpe har uppnåtts
- På begäran från European Medicines Agency

PSUR: Innehavaren av godkännande för försäljning skall årligen inkomma med PSURs .

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viracept 50 mg/g oralt pulver  
Nelfinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Flaskan innehåller 144 g oralt pulver. Varje gram oralt pulver innehåller nelfinavirmesitat vilket motsvarar 50 mg nelfinavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även sötningsmedel aspartam (E951), sackarospalmitat, kalium, naturliga och artificiella smakämnen och andra innehållsämnen. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

**144 g oralt pulver**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Spades ej i flaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C  
Förvaras i originalförpackningen

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/054/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

viracept 50 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT ETIKETT PÅ FLASKAN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viracept 50 mg/g oralt pulver  
Nelfinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje gram oralt pulver innehåller 50 mg nelfinavir (som mesilat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även E951, sackarospalmitat, kalium.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

144 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Spädes ej i flaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C  
Förvaras i originalförpackningen



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

‘Logga’

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/054/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viracept 250 mg filmdragerade tabletter  
Nelfinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 292,25 mg nelfinavirmesilat, motsvarande 250 mg nelfinavir som fri bas.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även färgämne indigokarmin (E132) och andra innehållsämnen.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

270 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C

Förvaras i originalförpackningen

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/01/097/054/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

viracept 250 mg

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT ETIKETT PÅ BURKEN**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Viracept 250 mg filmdragerade tabletter  
Nelfinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg nelfinavir (som mesilat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

270 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTCÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C

Förvaras i originalförpackningen

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

‘Logga’

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/01/097/054/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Viracept 250 mg filmdragerade tabletter  
Nelfinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 292,25 mg nelfinavirmesilat, motsvarande 250 mg nelfinavir som fri bas.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även färgämne indigokarmin (E132) och andra innehållsämnen.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTÖRLEK**

300 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C

Förvaras i originalförpackningen

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/01/097/054/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

viracept 250 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**TEXT ETIKETT PÅ BURKEN**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Viracept 250 mg filmdragerade tabletter  
Nelfinavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg nelfinavir (som mesilat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

300 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning  
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTCÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C

Förvaras i originalförpackningen



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

‘Logga’

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/01/097/054/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**B. BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### VIRACEPT 50 mg/g oralt pulver Nelfinavir

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller besvärliga, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viracept är och vad det används för
2. Innan du tar Viracept
3. Hur du tar Viracept
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viracept ska förvaras
6. Övriga upplysningar

#### 1. VAD VIRACEPT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

##### Vad Viracept är

Viracept innehåller ett läkemedel som kallas nelfinavir, som är en ”proteashämmare”. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas ”antiretrovirala läkemedel”.

##### Vad Viracept används för

Viracept används tillsammans med andra ”antiretrovirala läkemedel” för att:

- Verka mot humant immunbristvirus (HIV). Det hjälper till att minska antalet HIV-partiklar i ditt blod.
- Öka antalet av vissa celler i ditt blod som hjälper till att bekämpa infektioner. De kallas CD4 vita blodkroppar. De minskar särskilt i antal när du har en HIV-infektion. Det kan leda till en ökad risk för flera typer av infektioner.

Viracept botar inte HIV-infektion. Du kan fortsätta att få infektioner eller andra sjukdomar på grund av din HIV. Behandling med Viracept förhindrar inte att du överför HIV till andra genom blodkontakt eller vid sexuell kontakt. Du måste därför fortsätta att vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för att undvika att överföra virus till andra när du tar Viracept.

#### 2. INNAN DU TAR VIRACEPT

##### Ta inte Viracept om:

- Du är allergisk mot nelfinavir eller mot något av övriga innehållsämnen (listade i avsnitt 6 ”Övriga upplysningar”).
- Du tar något av de läkemedel som är listade i första delen i avsnitt 2 ”Intag av andra läkemedel, ”Ta inte Viracept”

Ta inte Viracept om något av ovanstående gäller dig.

### **Var särskilt försiktig med Viracept**

Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept om:

- Du har problem med njurarna.
- Du har högt blodsocker (diabetes).
- Du har en sällsynt blodsjukdom som finns i familjen som kallas ”hemofili”.
- Du har en leversjukdom som orsakats av hepatit B eller C. Din läkare kan vilja ta regelbundna blodprover.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept.

### **Patienter med leversjukdom**

Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med antiretrovirala läkemedel har en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar och blodprover kan behövas för att kontrollera leverfunktionen. Rådgör med din läkare om du har haft någon leversjukdom.

### **Kropps fett**

Antiretroviral kombinationsbehandling kan orsaka förändringar av kroppsformen på grund av omfördelning av fett. Detta kan innefatta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte, ökad fettmängd kring magen och andra inre organ, förstoring av bröstet och fettansamling i nacken (”buffelpuckel”). Orsaken till och långtidseffekterna av dessa tillstånd är för närvarande inte kända. Tag kontakt med din läkare om du märker förändringar i kropps fett.

### **Tecken på tidigare infektioner**

Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvaret, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

### **Bensjukdom (osteonekros)**

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad som dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Längden av den antiretrovirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret, högre kroppsmassa, är några av de många riskfaktorer som kan utveckla sjukdomen. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna, värk och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

### **Intag av andra läkemedel**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Det gäller också läkemedel som du köpt utan recept och naturläkemedel eller växtbaserade läkemedel. Orsaken är att Viracept kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Viracept verkar.

**Ta inte Viracept** och tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- Läkemedel framställda av mjölkdryga såsom kabergolin, ergotamin eller lisurid (för Parkinsons sjukdom eller migrän)
- Örtpreparat som innehåller johannesört (för depression eller för att förhöja humöret)
- Rifampicin (för tuberkulos (TB))
- Terfenadin eller astemizol (för allergi)
- Pimozid (används vid mentala problem)
- Amiodaron eller kinidin (för oregelbundna hjärtslag)
- Fenobarbital eller karbamazepin (för kramper och epilepsi)
- Triazolam eller midazolam som tas via munnen (för ångest och hjälp att somna)

- Cisaprid (för halsbränna eller matsmältningsproblem)
- Omeprazol (för mag- eller tarmsår)
- Alfuzosin (för benign prostatahyperplasi (BPH))
- Sildenafil (för pulmonell arteriell hypertension (PAH))
- Simvastatin eller lovastatin (för sänkning av kolesterol i blodet)

Ta inte Viracept och tala om för din läkare eller apotekspersonal om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept.

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar något av följande läkemedel:

- Något annat läkemedel mot HIV-infektion såsom ritonavir, indinavir, saquinavir och delavirdin, amprenavir, efavirenz eller nevirapin.
- Orala antikonceptionsmedel (p-piller). Viracept kan förhindra p-piller från att verka så du ska använda andra metoder för att förhindra graviditet (såsom kondom) när du tar Viracept.
- Kalciumblockerare såsom bepridil (för hjärtproblem)
- Immunsuppressiva läkemedel såsom takrolimus eller ciklosporin
- Läkemedel som sänker magsyran såsom lansoprazol
- Flutikason (för hösnuva)
- Fenytoin (för kramper och epilepsi)
- Metadon (för drogberoende)
- Sildenafil (för att få eller behålla erektion)
- Tadalafil (för pulmonell arteriell hypertension (PAH) eller för att få eller behålla erektion)
- Vardenafil (för pulmonell arteriell hypertension (PAH) eller för att få eller behålla erektion)
- Ketokonazol, itraconazol eller flukonazol (för svampinfektioner)
- Rifabutin, erytromycin eller klaritromycin (för bakterieinfektioner)
- Midazolam som ges som injektion eller dizepam (för ångest och hjälp att somna)
- Fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptylin eller trazodon (för depression)
- Atorvastatin eller andra statiner (för sänkning av kolesterol i blodet)
- Salmeterol (för astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD))
- Warfarin (för att minska risken för blodproppar)
- Kinidin (för gikt-skov eller medelånsrieber)
- Bosentan (för pulmonell arteriell hypertension (PAH))

Om något av ovanstående gäller för dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept.

### **Intag av Viracept med mat och dryck**

Ta Viracept tillsammans med måltid. Det hjälper din kropp att få full effekt av läkemedlet.

### **Graviditet, antikonception och amning**

- Tala med din läkare innan du tar Viracept om du är gravid eller planerar att bli gravid.
- Amma inte när du tar Viracept eftersom HIV kan överföras till barnet.
- Viracept kan förhindra orala antikonceptionsmedel (p-piller) från att verka, så du ska använda andra metoder för att förhindra graviditet (såsom kondom) när du tar Viracept.
- Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Viracept påverkar sannolikt inte din förmåga att köra bil eller använda verktyg och maskiner.

### **Viktig information om några innehållsämnen i Viracept**

- Detta läkemedel innehåller sackaros, vilket är en typ av socker. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Varje dos innehåller upp till 5,9 mg sackaros, vilket bör tas i beaktande hos patienter med diabetes mellitus.
- Detta läkemedel innehåller aspartam, som är en fenyylalaninkälla. Kan vara skadligt för personer med fenyylketonuri.

- Detta läkemedel är näst intill ”kaliumfritt” då det innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos.

Om något av ovanstående gäller för dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept.

### 3. HUR DU TAR VIRACEPT

Ta alltid Viracept enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dosering beskrivs nedan. Följ anvisningarna noga för att dra största möjliga nytta av Viracept.

Viracept pulver är för personer som inte kan ta tabletter. Viracept tabletter rekommenderas i allmänhet till vuxna och äldre barn. Till yngre barn som kan ta tabletter, kan Viracept tabletter tas i stället för oralt pulver. Om du vill ta tabletter i stället, se bipacksedeln för Viracept 250 mg tabletter.

#### Hur Viracept bereds

Två doseringsskedar finns i förpackningen:

- Vit 1 gram (1 g) doseringssked.
- Blå 5 gram (5 g) doseringssked.

Mät upp en slät doseringssked med pulver. Du kan använda skaftet på den andra doseringsskeden för att stryka av om det kommer för mycket pulver på doseringsskeden (se bild nedan).



- Du kan blanda pulvret med en liten mängd vatten, mjölk, mjölkersättning, sojabaserad mjölkersättning, sojamjölk, flytande kostersättning eller pudding.
- Om du blandar pulvret, men inte tar det på en gång, kan du förvara det i upp till 6 timmar i kylskåp.
- Blanda inte pulvret med appelsinjuice, äppelpuré eller annan syrlig vätska eller föda. Det kan ge en bitter smak.
- Tillsätt inte vätska till pulvret i Viracepts originalförpackning.

#### Hur du tar detta läkemedel

- **Ta Viracept tillsammans med måltid. Det hjälper din kropp att få full effekt av läkemedlet.**
- Ta all blandning som du gjort varje gång. Det säkerställer att du får rätt mängd av ditt läkemedel.
- Ta alla dina doser på rätt tidpunkt varje dag. Det hjälper till att få ditt läkemedel att verka så bra som möjligt.  
Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med din läkare.

#### Hur mycket som ska tas

##### Vuxna och barn äldre än 13 år

Viracept pulver kan antingen tas två eller tre gånger varje dag tillsammans med måltid. Tabell 1 nedan anger de vanliga doseringarna.

**Tabell 1**

Dos som ska tas av vuxna och barn äldre än 13 år			
Hur ofta du ska ta läkemedlet	Antal doseringsskedar		Hur mycket du ska ta varje gång (i gram)
	Blå doseringssked (5 g)	Vit doseringssked (1 g)	
Två gånger dagligen	5	-	25 g
Tre gånger dagligen	3	-	15 g

**Barn i åldern 3 till 13 år**

Till barn i åldern 3 till 13 år är den rekommenderade dosen av Viracept pulver baserat på barnets kroppsvikt. Du kommer att ge medicinen till ditt barn antingen två eller tre gånger dagligen tillsammans med måltid.

De olika tillvägagångssätten framgår av tabellerna nedan.

- **Tabell 2:** om du ger läkemedlet **två gånger dagligen**, kommer du att ge 50-55 mg nelfinavir varje gång för varje kg kroppsvikt.
- **Tabell 3:** om du ger läkemedlet **tre gånger dagligen**, kommer du att ge 25-35 mg nelfinavir varje gång för varje kg kroppsvikt.

**Tabell 2**

Dos som ska ges <b>två gånger dagligen</b> till barn i åldern 3 till 13 år			
Barnets kroppsvikt	Antal doseringsskedar		Hur mycket som ska ges varje gång (i gram)
	Blå doseringssked (5 g)	Vit doseringssked (1 g)	
7,5 till 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 till 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 till 12 kg	2	plus 2	12 g
12 till 14 kg	2	plus 4	14 g
14 till 16 kg	3	plus 1	16 g
16 till 18 kg	3	plus 3	18 g
18 till 22 kg	4	plus 1	21 g
över 22 kg	5	-	25 g

**Tabell 3**

Dos som ska ges <b>tre gånger dagligen</b> till barn i åldern 3 till 13 år				
Barnets kroppsvikt	Antal doseringsskedar		Hur mycket som ska ges varje gång (i gram)	
	Blå doseringssked (5 g)	Vit doseringssked (1 g)		
7,5 till 8,5 kg	1		5 g	
8,5 till 10,5 kg	1	plus	1	6 g
10,5 till 12 kg	1	plus	2	7 g
12 till 14 kg	1	plus	3	8 g
14 till 16 kg	2			10 g
16 till 18 kg	2	plus	1	11 g
18 till 22 kg	2	plus	3	13 g
över 22 kg	3		-	15 g

**Om du har tagit för stor mängd av Viracept**

Om du tar mer Viracept än du bör, tala med en läkare eller apotekspersonal eller uppsök sjukhus omedelbart. Ta med dig läkemedelsförpackningen. Bland annat kan mycket stora mängder av Viracept orsaka problem med din hjärtrytm.

**Om du har glömt att ta Viracept**

Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg.

- Om det nästan är dags för nästa dos, ta inte den glömda dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

**Om du slutar att ta Viracept**

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med din läkare. Ta alla dina doser vid rätt tidpunkt varje dag. Det hjälper till att få ditt läkemedel att verka så bra som möjligt.

**4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan Viracept orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppkomma med detta läkemedel.

**Kontakta genast din läkare om du märker någon av följande biverkningar:**

- **Allergiska reaktioner.** Tecken kan vara andningssvårigheter, feber, klåda, svullnad i ansiktet och hudutslag som ibland kan bilda blåsor.
- **Ökad blödningsbenägenhet om du har hemofili.** Om du har hemofili typ A eller B kan i sällsynta fall din blödningsbenägenhet öka.
- **Bensjukdom (osteonekros).** Tecken kan vara stelhet i lederna, värk och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad som dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet).
- **Infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvår, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom.

Om du märker något av det som beskrivits ovan, kontakta genast din läkare.



### **Andra möjliga biverkningar, som du ska tala med din läkare om**

Om du får någon av biverkningarna i denna lista, eller om du märker biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel, tala med din läkare.

#### **Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer):**

- Diarré.

#### **Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 personer):**

- Utslag.
- Gaser.
- Illamående.
- Lågt antal av den typ av vita blodkroppar som bekämpar infektioner (neutrofila).
- Onormala resultat av blodprover som mäter hur bra din lever eller dina muskler fungerar.

#### **Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 personer):**

- Kräkningar.
- Pankreatit. Tecken är allvarlig smärta i magen som sprider sig till ryggen.
- Antiretroviral kombinationsbehandling kan orsaka förändringar av kroppens form på grund av omfördelning av fett. Detta kan innefatta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte, ökad fettmängd kring magen och andra inre organ, förstoring av bröstet och fettansamling i nacken ("buffelpuckel"). Orsaken till och långtidseffekterna av dessa tillstånd är för närvarande inte kända.

#### **Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1000 personer):**

- Gul hud eller ögon. Det kan vara tecken på leverproblem, såsom hepatit eller gulsot.
- En allvarlig form av hudutslag (erythema multiforme).
- Svullen mage (buk).
- Högt blodsocker (diabetes) eller försämrad diabetes.
- Det finns sällsynta rapporter om muskelsmärta, ömhet eller svaghet i musklerna, särskilt vid antiretroviral kombinationsbehandling med proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga och orsakat muskelförsämring (rabdomyolys).

#### **Andra biverkningar som också rapporterats:**

- Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka förhöjd mjölksyra och socker i blodet, hyperlipidemi (förhöjt fett i blodet) och resistens mot insulin.
- Lågt antal röda blodkroppar (anemi).
- Lungsjukdom (pneumoni).
- Fall av diabetes mellitus eller ökade blodsockernivåer har rapporterats hos patienter som fått denna behandling eller annan proteashämmare.

#### **Biverkningar hos barn**

Ungefär 400 barn (från 0 till 13 år) fick Viracept i kliniska studier. Biverkningarna som sågs hos barn liknar de som setts hos vuxna. Den vanligast rapporterade biverkningen hos barn är diarré. Biverkningarna ledde endast sällan till att behandlingen med Viracept behövde avbrytas.

### **5. HUR VIRACEPT SKA FÖRVARAS**

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen.
- Förvaras vid högst 30°C.
- Förvaras i originalförpackningen.
- Den blandade lösningen kan förvaras i upp till 6 timmar i kylskåp.

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Viracept är nelfinavir. Varje gram oralt pulver innehåller en mängd nelfinavirmesilat som ger 50 mg nelfinavir.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, maltodextrin, tvåbasiskt kaliumfosfat, krospovidon, hypromellos, aspartam (E 951), sackarospalmitat samt naturliga och artificiella smakämnen.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viracept 50 mg/g oralt pulver är ett vitt till benvitt pulver. Det tillhandahålls i plastflaskor med barnsäkra plastlock. Varje flaska innehåller 144 g pulver och tillhandahålls med en 1 gram doseringssked (vit) och en 5 grams doseringssked (blå).

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

### België/Belgique/Belgien

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

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Deutschland

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

### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Magyarország

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

### Malta

(See United Kingdom)

### Nederland

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

### Norge

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

### Österreich

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast den {datum}.**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/> liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och orphan drugs.

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### VIRACEPT 250 mg filmdragerade tabletter Nelfinavir

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller besvärliga, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Viracept är och vad det används för
2. Innan du tar Viracept
3. Hur du tar Viracept
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viracept ska förvaras
6. Övriga upplysningar

#### 1. VAD VIRACEPT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

##### Vad Viracept är

Viracept innehåller ett läkemedel som kallas nelfinavir, som är en "proteashämmare". Det tillhör en grupp läkemedel som kallas "antiretrovirala läkemedel".

##### Vad Viracept används för

Viracept används tillsammans med andra "antiretrovirala läkemedel" för att:

- Verka mot humant immunbristvirus (HIV). Det hjälper till att minska antalet HIV-partiklar i ditt blod.
- Öka antalet av vissa celler i ditt blod som hjälper till att bekämpa infektioner. De kallas CD4 vita blodkroppar. De minskar särskilt i antal när du har en HIV-infektion. Det kan leda till en ökad risk för flera typer av infektioner.

Viracept botar inte HIV-infektion. Du kan fortsätta att få infektioner eller andra sjukdomar på grund av din HIV. Behandling med Viracept förhindrar inte att du överför HIV till andra genom blodkontakt eller vid sexuell kontakt. Du måste därför fortsätta att vidta lämpliga försiktighetsåtgärder för att undvika att överföra virus till andra när du tar Viracept.

#### 2. INNAN DU TAR VIRACEPT

##### Ta inte Viracept om:

- Du är allergisk mot nelfinavir eller mot något av övriga innehållsämnen (listade i avsnitt 6 "Övriga upplysningar").
- Du tar något av de läkemedel som är listade i första delen i avsnitt 2 "Intag av andra läkemedel, Ta inte Viracept"

Ta inte Viracept om något av ovanstående gäller dig.

##### Var särskilt försiktig med Viracept

Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept om:

- Du har problem med njurarna.

- Du har högt blodsocker (diabetes).
- Du har en sällsynt blodsjukdom som finns i familjen som kallas ”hemofili”.
- Du har en leversjukdom som orsakats av hepatit B eller C. Din läkare kan vilja ta regelbundna blodprover.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept.

### **Patienter med leversjukdom**

Patienter med kronisk hepatit B eller C och som behandlas med antiretrovirala läkemedel har en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar och blodprover kan behövas för att kontrollera leverfunktionen. Rådgör med din läkare om du har haft någon leversjukdom.

### **Kroppsfett**

Antiretroviral kombinationsbehandling kan orsaka förändringar av kroppsformen på grund av omfördelning av fett. Detta kan innefatta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte, ökad fettmängd kring magen och andra inre organ, förstoring av bröstet och fettansamling i nacken (”buffelpuckel”). Orsaken till och långtidseffekterna av dessa tillstånd är för närvarande inte kända. Tag kontakt med din läkare om du märker förändringar i kroppsfett.

### **Tecken på tidigare infektioner**

Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvaret, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom. Informera din läkare omedelbart om du märker några symtom på infektion.

### **Bensjukdom (osteonekros)**

Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad som dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Längden av den antiretrovirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret, högre kroppsmassa, är några av de många riskfaktorer som kan utveckla sjukdomen. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna, värk och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

### **Intag av andra läkemedel**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Det gäller också läkemedel som du köpt utan recept och naturläkemedel eller växtbaserade läkemedel. Orsaken är att Viracept kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Viracept verkar.

**Ta inte Viracept** och tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel

- Läkemedel framställda av mjölkdryga såsom kabergolin, ergotamin eller lisurid (för Parkinsons sjukdom eller migrän)
- Örtpreparat som innehåller johannesört (för depression eller för att förhöja humöret)
- Rifampicin (för tuberkulos (TB))
- Terfenadin eller astemizol (för allergi)
- Pimozid (används vid mentala problem)
- Amiodaron eller kinidin (för oregelbundna hjärtslag)
- Fenobarbital eller karbamazepin (för kramper och epilepsi)
- Triazolam eller midazolam som tas via munnen (för ångest och hjälp att somna)
- Cisaprid (för halsbränna eller matsmältningsproblem)
- Omeprazol (för mag- eller tarmsår)
- Alfuzosin (för benign prostatahyperplasi (BPH))
- Sildenafil (för pulmonell arteriell hypertension (PAH))

- Simvastatin eller lovastatin (för sänkning av kolesterol i blodet)

Ta inte Viracept och tala om för din läkare eller apotekspersonal om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept.

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar något av följande läkemedel:

- Något annat läkemedel mot HIV-infektion såsom ritonavir, indinavir, saquinavir och delavirdin, amprenavir, efavirenz eller nevirapin.
- Orala antikonceptionsmedel (p-piller). Viracept kan förhindra p-piller från att verka så du ska använda andra metoder för att förhindra graviditet (såsom kondom) när du tar Viracept.
- Kalciumblockerare såsom bepridil (för hjärtproblem)
- Immunsuppressiva läkemedel såsom takrolimus eller ciklosporin
- Läkemedel som sänker magsyran såsom lansoprazol
- Flutikason (för hösnuva)
- Fenytoin (för kramper och epilepsi)
- Metadon (för drogberoende)
- Sildenafil (för att få eller behålla erektion)
- Tadalafil (för pulmonell arteriell hypertension (PAH) eller för att få eller behålla erektion)
- Vardenafil (för pulmonell arteriell hypertension (PAH) eller för att få eller behålla erektion)
- Ketokonazol, itrakonazol eller flukonazol (för svampinfektioner)
- Rifabutin, erytromycin eller klaritromycin (för bakterieinfektioner)
- Midazolam som ges som injektion eller dizepam (för ångest och hjälp att somna)
- Fluoxetin, paroxetin, imipramin, amitriptylin eller trazodon (för depression)
- Atorvastatin eller andra statiner (för sänkning av kolesterol i blodet)
- Salmeterol (för astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD))
- Warfarin (för att minska risken för blodproppar)
- Kinidin (för gikt-skov eller medelhavsfeber)
- Bosentan (för pulmonell arteriell hypertension (PAH))

Om något av ovanstående gäller för dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Viracept.

#### **Intag av Viracept med mat och dryck**

Ta Viracept tillsammans med måltid. Det hjälper din kropp att få full effekt av läkemedlet.

#### **Graviditet, antikonception och amning**

- Tala med din läkare innan du tar Viracept om du är gravid eller planerar att bli gravid.
- Amma inte när du tar Viracept eftersom HIV kan överföras till barnet.
- Viracept kan förhindra orala antikonceptionsmedel (p-piller) från att verka, så du ska använda andra metoder för att förhindra graviditet (såsom kondom) när du tar Viracept.
- Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

#### **Körförbudsregler och användning av maskiner**

Viracept påverkar sannolikt inte din förmåga att köra bil eller använda verktyg och maskiner.

### **3. HUR DU TAR VIRACEPT**

Ta alltid Viracept enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dosering beskrivs nedan. Följ anvisningarna noga för att dra största möjliga nytta av Viracept.

Viracepttabletter ska tas via munnen. De ska sväljas hela och tas tillsammans med måltid. Till vuxna och barn som inte kan ta tabletter, kan tabletterna läggas i vatten och tas på följande sätt:

- Lägg tabletterna i ett halvt glas vatten och rör om med en sked.
- När tabletterna är upplösta, blanda den grumliga blåaktiga vätskan noga och drick omedelbart.

- Skölj glaset med ett halvt glas vatten och drick också det för att säkerställa att hela dosen intas.

Sura livsmedel eller juice (såsom apelsin-, äppeljuice eller äppelmos) rekommenderas inte att tas tillsammans med Viracept eftersom de tillsammans kan ge en bitter smak.

Alternativt kan 50 mg/g oralt pulver tas i stället. Om du vill ta pulver istället, se bipacksedeln för Viracept 50 mg/g oralt pulver.

#### Hur du tar detta läkemedel

- **Ta Viracept tillsammans med måltid. Det hjälper din kropp att få full effekt av läkemedlet.**
- Ta alla dina doser på rätt tidpunkt varje dag. Det hjälper till att få ditt läkemedel att verka så bra som möjligt.
- Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med din läkare.

#### Hur mycket som ska tas

##### Vuxna och barn äldre än 13 år

Viracept tabletter kan antingen tas två eller tre gånger dagligen tillsammans med måltid. Tabell 1 nedan anger de vanliga doseringarna.

**Tabell 1**

Dos som ska tas av vuxna och barn äldre än 13 år		
Hur ofta du ska ta det	Antal tabletter	Hur mycket du ska ta varje gång (i milligram)
Två gånger dagligen	5	1250 mg
Tre gånger dagligen	3	750 mg

##### Barn i åldern 3 till 13 år

Till barn i åldern 3 till 13 år är den rekommenderade dosen av Viracept tabletter baserat på barnets kroppsvikt. Övervaka noga ditt barns viktuppgång för att säkerställa att den lämpliga totala dosen tas.

- När ditt barn väger 18 kg eller mer kan du ge tabletterna antingen två eller tre gånger per dag.
- När ditt barn väger 18 kg eller mindre, måste du ge tabletterna tre gånger dagligen.

De olika tillvägagångssätten framgår av tabellerna nedan.

- **Tabell 2:** om du ger läkemedlet **två gånger dagligen** (för barn som väger 18 kg eller mer), kommer du att ge 50-55 mg nelfinavir varje gång för varje kg kroppsvikt.
- **Tabell 3:** om du ger läkemedlet **tre gånger dagligen**, kommer du att ge 25-35 mg nelfinavir varje gång för varje kg kroppsvikt, **förutom för barn som väger 10.5 till 12 kg, från 12 till 14 kg och från 18 till 22 kg.** Dessa barn kommer att ges olika antal tabletter vid varje måltid. Tabellen visar också det rekommenderade totala antalet Viracepttabletter som barnet kommer ges varje dag baserat på deras vikt.

**Tabell 2**

Dos som ska ges <b>två gånger dagligen</b> till barn i åldern 3 till 13 år som väger mer än 18 kg*	
Barnets kroppsvikt	Antal tabletter
18 till 22 kg	4
över 22 kg	5

Dos som ska ges <b>tre gånger per dag</b> till barn i åldern 3 till 13 år som väger mer än 7,5 kg				
Patientens kroppsvikt i kg	Rekommenderat antal tabletter vid varje måltid			Totala antalet tabletter per dag
	Antal tabletter vid frukost	Antal tabletter vid lunch	Antal tabletter vid middag	
7,5 till 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 till 10,5 kg	1	1	1	3
<b>10,5 till 12 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>12 till 14 kg*</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
14 till 16 kg	2	2	2	6
16 till 18 kg	2	2	2	6
<b>18 till 22 kg*</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
över 22 kg	3	3	3	9

\* Barn i dessa viktklasser kommer att ges ett ojämnt antal tabletter under dagen. Din läkare bör övervaka antalet HIV partiklar samt antalet CD4 vita blodkroppar i ditt barns blod för att säkerställa att medicinen fungerar så bra som möjligt.

Det är väldigt viktigt att det korrekta antalet tabletter tas vid varje dos. Du bör övervaka ditt barn för att försäkra dig om att det rekommenderade antalet tabletter tas vid varje måltid, för varje viktklass.

#### Om du har tagit för stor mängd av Viracept

Om du tar mer Viracept än du bör, tala med en läkare eller apotekspersonal eller uppsök sjukhus omedelbart. Ta med dig läkemedlet och förpackningen. Bland annat kan mycket stora mängder av Viracept orsaka problem med din hjärta.

#### Om du har glömt att ta Viracept

Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg.

- Om det nästan är dags för nästa dos, ta inte den glömda dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### Om du slutar att ta Viracept

Sluta inte ta detta läkemedel utan att först tala med din läkare. Ta alla dina doser vid rätt tidpunkt varje dag. Det hjälper till att få ditt läkemedel att verka så bra som möjligt.

## 4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Viracept orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppkomma med detta läkemedel.

#### Kontakta genast din läkare om du märker någon av följande biverkningar:

- **Allergiska reaktioner.** Tecken kan vara andningssvårigheter, feber, klåda, svullnad i ansiktet och hudutslag som ibland kan bilda blåsor.



- **Ökad blödningsbenägenhet om du har hemofili.** Om du har hemofili typ A eller B kan i sällsynta fall din blödningsbenägenhet öka.
- **Bensjukdom (osteonekros).** Tecken kan vara stelhet i lederna, värk och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad som dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet).
- **Infektion.** Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion och som tidigare haft opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner inträffa kort tid efter att behandlingen mot HIV påbörjats. Dessa symtom beror troligtvis på en förbättring i kroppens immunsvår, vilken gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kanske har funnits utan några tydliga symtom.

Om du märker något av det som beskrivits ovan, kontakta genast din läkare.

#### **Andra möjliga biverkningar, som du ska tala med din läkare om**

Om du får någon av biverkningarna i denna lista, eller om du märker biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel, tala med din läkare.

#### **Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer):**

- Diarré.

#### **Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 personer):**

- Utslag.
- Gaser.
- Illamående.
- Lågt antal av den typ av vita blodkroppar som bekämpar infektioner (neutrofila).
- Onormala resultat av blodprover som mäter hur bra din lever eller dina muskler fungerar.

#### **Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 personer):**

- Kräkningar.
- Pankreatit. Tecken är allvarlig smärta i magen som sprider sig till ryggen.
- Antiretroviral kombinationsbehandling kan orsaka förändringar av kroppsformen på grund av omfördelning av fett. Detta kan innefatta minskad fettmängd på ben, armar och ansikte, ökad fettmängd kring magen och andra inre organ, förstoring av bröstet och fettansamling i nacken ("buffelpuckel"). Orsaken till och långtidseffekterna av dessa tillstånd är för närvarande inte kända.

#### **Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1000 personer):**

- Gul hud eller ögon. Det kan vara tecken på leverproblem såsom hepatit eller gulsot.
- En allvarlig form av hudutslag (erythema multiforme).
- Svullen mage (buk).
- Högt blodsocker (diabetes) eller försämrad diabetes.
- Det finns sällsynta rapporter om muskelsmärta, ömhet eller svaghet i musklerna, särskilt vid antiretroviral kombinationsbehandling med proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga och orsakat muskelförsämring (rabdomyolys).

#### **Andra biverkningar som också rapporterats:**

- Antiretroviral kombinationsbehandling kan också orsaka förhöjd mjölksyra och socker i blodet, hyperlipidemi (förhöjt fett i blodet) och resistens mot insulin.
- Lågt antal röda blodkroppar (anemi).
- Lungsjukdom (pneumoni).
- Fall av diabetes mellitus eller ökade blodsockernivåer har rapporterats hos patienter som fått denna behandling eller annan proteashämmare.

## **Biverkningar hos barn**

Ungefär 400 barn (från 0 till 13 år) fick Viracept i kliniska studier. Biverkningarna som sågs hos barn liknar de som setts hos vuxna. Den vanligast rapporterade biverkningen hos barn är diarré. Biverkningarna ledde endast sällan till att behandlingen med Viracept behövde avbrytas.

## **5. HUR VIRACEPT SKA FÖRVARAS**

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen.
- Förvaras vid högst 30°C.
- Förvaras i originalförpackningen.

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

- Det aktiva innehållsämnet i Viracept är nelfinavir. Varje tablett innehåller 250 mg nelfinavir.
- Övriga innehållsämnen är kalciumsilikat, krosprovidon, magnesiumstearat, indigokarminpulver (E 132), hypromellos och glyceroltriacetat.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Viracept filmdragerade tablett tillhandahålls i plastflaskor med barnsäkra plastlock. Varje flaska innehåller 270 eller 300 tablett. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekarna att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

### **Belgie/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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

**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 & Σία Α.Ε.  
Τηλ: +357 - 22 25 72 00

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel godkändes senast den {datum}.**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/> liksom länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och orphan drugs.