

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIRACEPT 50 mg/g Pulver zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche enthält 144 g Pulver zum Einnehmen. Ein Gramm Pulver zum Einnehmen enthält Nelfinavirmesilat, das 50 mg Nelfinavir entspricht.

Sonstige Bestandteile:

- Enthält Sucrosemonopalmitat: 10,0 mg pro Gramm Pulver zum Einnehmen. 10,0 mg Sucrosemonopalmitat, eine Esterverbindung, entsprechen theoretisch, wenn vollständig aufgelöst, maximal 5,9 mg Sucrose (Saccharose).
- Enthält Aspartam (E 951): 20,0 mg Aspartam pro Gramm Pulver zum Einnehmen.
- Enthält Kalium: 50,0 mg Kaliummonohydrogensulfat, entsprechen 22,5 mg Kalium pro Gramm Pulver zum Einnehmen.

Siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbiges amorphes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind.

Bei bereits mit Proteaseinhibitoren (PIs) vorbehandelten Patienten soll die Wahl von Nelfinavir basierend auf der Untersuchung individueller viraler Resistenzen und der bisherigen Behandlung erfolgen.

Siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit VIRACEPT ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen einzuleiten.

VIRACEPT wird oral angewendet und sollte immer mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten über 13 Jahre: VIRACEPT 250 mg Tabletten werden für Erwachsene und ältere Kinder empfohlen (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für VIRACEPT 250 mg Tabletten). Die empfohlene Dosis von VIRACEPT 50 mg/g Pulver zum Einnehmen beträgt für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, **1250 mg zweimal täglich oder 750 mg dreimal täglich**. Alle Patienten über 13 Jahre sollten **entweder** 5 gestrichene blaue 5-g-Messlöffel zweimal täglich **oder** 3 gestrichene blaue 5-g-Messlöffel dreimal täglich einnehmen. Die Wirksamkeit bei zweimal täglicher Applikation im Vergleich zu dreimal täglicher Applikation wurde vornehmlich bei

Patienten untersucht, die noch nicht mit einem Proteaseinhibitor behandelt worden waren (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten zwischen 3 und 13 Jahren: Für Kinder wird als Anfangsdosis die Einnahme von **50 - 55 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich** oder bei **dreimal täglicher Einnahme** eine Dosis von jeweils **25 - 35 mg/kg Körpergewicht** empfohlen. Kinder, die in der Lage sind Tabletten einzunehmen, können VIRACEPT Tabletten anstatt des Pulvers zum Einnehmen anwenden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für VIRACEPT Tabletten).

Die empfohlene Dosis von VIRACEPT Pulver zum Einnehmen, die bei **Kindern zwischen 3 und 13 Jahren zweimal täglich unter kombinierter Verwendung des weißen 1-g- und des blauen 5-g-Messlöffels** anzuwenden ist, ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Der Arzt oder Apotheker sollte dem Patienten die Handhabung des zweiten Messlöffels zum Abstreifen überschüssigen Pulvers und Erhalt eines gestrichen vollen Messlöffels erklären.

Zweimal täglich anzuwendende Dosis bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren			
<u>Körpergewicht des Patienten in kg</u>	<u>blauer Messlöffel</u> 5 Gramm	<u>weißer Messlöffel</u> 1 Gramm	<u>Gesamtmasse des Pulvers</u> <u>Gramm pro Dosis</u>
7,5 bis 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 bis 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 bis 12 kg	2	plus 2	12 g
12 bis 14 kg	2	plus 4	14 g
14 bis 16 kg	3	plus 1	16 g
16 bis 18 kg	3	plus 3	18 g
18 bis 22 kg	4	plus 1	21 g
über 22 kg	5	-	25 g

Die empfohlene Dosis von VIRACEPT Pulver zum Einnehmen, die bei **Kindern zwischen 3 und 13 Jahren dreimal täglich unter kombinierter Verwendung des weißen 1-g- und des blauen 5-g-Messlöffels** anzuwenden ist, ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Der Arzt oder Apotheker sollte dem Patienten die Handhabung des zweiten Messlöffels zum Abstreifen überschüssigen Pulvers und Erhalt eines gestrichen vollen Messlöffels erklären.

Dreimal täglich anzuwendende Dosis bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren			
<u>Körpergewicht des Patienten in kg</u>	<u>blauer Messlöffel</u> 5 Gramm	<u>weißer Messlöffel</u> 1 Gramm	<u>Gesamtmasse des Pulvers</u> <u>Gramm pro Dosis</u>
7,5 bis 8,5 kg	1		5 g
8,5 bis 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 bis 12 kg	1	plus 2	7 g
12 bis 14 kg	1	plus 3	8 g
14 bis 16 kg	2		10 g
16 bis 18 kg	2	plus 1	11 g
18 bis 22 kg	2	plus 3	13 g
über 22 kg	3		15 g

Das Pulver zum Einnehmen kann mit einer kleinen Menge Wasser, Milch, Babymilchnahrung, Babysojamilchnahrung, Sojamilch, Diätgetränken oder Pudding vermischt werden. Nach dem Mischen muss die gesamte Menge vollständig eingenommen werden, um die vollständige Dosis zu erhalten. Wenn die Mischung nicht sofort eingenommen wird, muss sie im Kühlschrank aufbewahrt

werden, wobei die Aufbewahrungszeit 6 Stunden nicht überschreiten darf. Die Verwendung von säurehaltigen Nahrungsmitteln oder Säften (z.B. Orangensaft, Apfelsaft oder Apfelmus) in Kombination mit VIRACEPT wird nicht empfohlen, da diese Mischung zu einem bitteren Geschmack führen kann.

VIRACEPT 50 mg/g Pulver zum Einnehmen darf in seinem Originalbehältnis nicht mit Wasser rekonstituiert werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen: Es liegen keine Daten speziell für HIV-positive Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor, sodass konkrete Dosierungsempfehlungen nicht gegeben werden können (siehe Abschnitt 4.4). Nelfinavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und eliminiert. Es liegen keine ausreichenden Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörung vor und deshalb können konkrete Dosierungsempfehlungen nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten, wenn VIRACEPT bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen angewendet wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite und Substraten des Isoenzym CYP3A4 (z.B. Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Amiodaron, Chinidin, Pimozid, Triazolam, Midazolam zur oralen Anwendung [bezüglich Vorsichtshinweisen für parenteral angewendetes Midazolam siehe Abschnitt 4.5], Ergotamin-Derivate, Alfuzosin und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird [zur Anwendung von Sildenafil und anderen PDE-5-Inhibitoren bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitt 4.5]).

Starke CYP3A-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenobarbital und Carbamazepin) verringern die Nelfinavir-Plasmakonzentrationen.

Aufgrund einer reduzierten Nelfinavir-Exposition ist die gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin kontraindiziert.

Der Arzt sollte keine starken CYP3A4-Induktoren gemeinsam mit VIRACEPT verordnen, sondern Alternativen in Erwägung ziehen, wenn der Patient VIRACEPT einnimmt (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir wegen des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Effekte von Nelfinavir nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

VIRACEPT sollte nicht gleichzeitig mit Omeprazol angewendet werden, da dies eine verringerte Aufnahme von Nelfinavir und dessen aktivem Metaboliten M8 (*tert-butyl* Hydroxynelfinavir) verursacht. Dies könnte zu einem Verlust des virologischen Ansprechens und zu einer möglichen Resistenz gegenüber VIRACEPT führen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass VIRACEPT nicht zur Heilung einer HIV-Infektion führt, dass weiterhin andere, mit der HIV-Erkrankung assoziierte Infektionen und Erkrankungen auftreten können und dass VIRACEPT nicht das Risiko einer Übertragung der HIV-Erkrankung durch Sexualkontakt oder kontaminiertes Blut reduziert.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Lebererkrankungen: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nelfinavir wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale hepatische Nebenwirkungen. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, haben bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine höhere Wahrscheinlichkeit für Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden. Die Anwendung von Nelfinavir bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Mangels solcher Studien ist Vorsicht geboten, da ein Ansteigen der Nelfinavir-Spiegel und/oder ein Ansteigen der Leberenzyme auftreten kann.

Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten Colchicin nicht gleichzeitig mit VIRACEPT einnehmen.

Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Nierenfunktionsstörungen: Da Nelfinavir stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass Nelfinavir durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in wesentlichen Mengen entfernt wird. Deshalb sind bei dieser Patientengruppe keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen notwendig.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten Colchicin nicht gleichzeitig mit VIRACEPT einnehmen.

Diabetes mellitus und Hyperglykämie: Es liegen Berichte vor, denen zufolge es bei der Behandlung von Patienten mit PIs zu neu auftretendem Diabetes mellitus, zu Hyperglykämie oder zur Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus gekommen ist. In einigen Fällen war die Hyperglykämie schwer und in einigen Fällen bestand gleichzeitig eine Ketoazidose. Bei vielen Patienten überlagerten sich verschiedene Krankheitsbilder, von denen einige mit Arzneimitteln behandelt werden mussten, die mit der Auslösung eines Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie in Verbindung gebracht werden.

Patienten mit Hämophilie: Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B) vor, die mit PIs behandelt wurden. Einigen Patienten wurde Faktor VIII zusätzlich verabreicht. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit PIs fortgesetzt bzw. wieder aufgenommen, sofern sie unterbrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophiliepatienten sollten daher auf die Möglichkeit erhöhter Blutungsneigung hingewiesen werden.

Lipodystrophie: Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (erworbene Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und PIs sowie der Lipoatrophie und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

PDE-5-Inhibitoren: Bei Patienten, die mit VIRACEPT behandelt werden, ist bei Verschreibung von Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion besondere Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von VIRACEPT zusammen mit diesen Arzneimitteln kann deren Konzentrationen erhöhen und entsprechende Nebenwirkungen, wie Hypotonie, Synkopen, Sehstörungen und verlängerte Erektion hervorrufen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und VIRACEPT ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile: VIRACEPT Pulver zum Einnehmen enthält Aspartam (E 951) als Süßstoff. Aspartam stellt eine Quelle für Phenylalanin dar und ist daher für Patienten mit Phenylketonurie nicht geeignet.

VIRACEPT Pulver zum Einnehmen enthält Kalium.

VIRACEPT Pulver zum Einnehmen enthält Sucrose (Saccharose): Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten VIRACEPT nicht einnehmen.

Zur weiteren Information siehe Abschnitt 2 und 6.1.

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und VIRACEPT wird nicht empfohlen. Die Kombination kann das Risiko Salmeterol-assoziiertes kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen. Hierzu gehören QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nelfinavir wird hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Nelfinavir ist auch ein Inhibitor von CYP3A4. Auf der Grundlage von *In-vitro*-Ergebnissen ist es unwahrscheinlich, dass Nelfinavir in therapeutischen Konzentrationen andere Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems hemmt.

Kombination mit anderen Arzneimitteln: Vorsicht ist geboten, wenn VIRACEPT gleichzeitig mit Wirkstoffen verabreicht wird, welche Induktoren oder Inhibitoren und/oder Substrate von CYP3A4 sind; solche Kombinationen können eine Dosisanpassung erfordern (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.8).

Substrate für CYP3A4: Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Wirkstoffen, die Substrate für CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, ist kontraindiziert: Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Amiodaron, Chinidin, Ergotamin-Derivate, Pimozid, Midazolam zur oralen Einnahme, Triazolam, Alfuzosin und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung eines Proteaseinhibitors mit Sildenafil kann mit einem wesentlichen Anstieg der Konzentration von Sildenafil verbunden sein und zu einem Anstieg von Sildenafil-assoziierten Nebenwirkungen führen, einschließlich Hypotonie, visuellen Veränderungen und Priapismus.

Für andere CYP3A4-Substrate kann eine Dosisreduktion oder die Berücksichtigung einer Alternative erforderlich sein (Tabelle 1).

Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir mit Fluticasonpropionat kann den Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat erhöhen. Ziehen Sie Alternativen in Betracht, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden, wie z.B. Beclometason.

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und Nelfinavir kann den Plasmaspiegel von Trazodon erhöhen. Eine niedrigere Dosis von Trazodon sollte in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir mit Simvastatin oder Lovastatin kann zu signifikanten Anstiegen der Plasmakonzentrationen von Simvastatin und Lovastatin führen. Ziehen Sie Alternativen in Betracht, die keine Substrate von CYP3A4 sind, wie z.B. Pravastatin oder Fluvastatin.

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und VIRACEPT wird nicht empfohlen. Die Kombination kann das Risiko Salmeterol-assoziiertes kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen. Hierzu gehören QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie.

Die gleichzeitige Anwendung von Warfarin und VIRACEPT kann die Warfarin-Konzentrationen beeinflussen. Es wird empfohlen, die internationale normalisierte Ratio (INR) während einer Behandlung mit VIRACEPT sorgfältig zu überwachen, insbesondere bei Behandlungsbeginn.

Induktoren von Stoffwechsellenzymen: Starke CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin) können zu einer Abnahme der Nelfinavir-Plasmakonzentrationen führen, daher ist ihre gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist angebracht bei gleichzeitiger Anwendung anderer Wirkstoffe, die CYP3A4 induzieren. Nach oraler Anwendung von Midazolam werden signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet, deshalb sollte Midazolam nicht gleichzeitig mit Nelfinavir eingenommen werden. Die gleichzeitige Verabreichung von parenteralem Midazolam und Nelfinavir sollte auf einer Intensivstation erfolgen, um eine engmaschige klinische Überwachung sicherzustellen. Wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird, sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden (Tabelle 1).

Inhibitoren von Stoffwechsellenzymen: Bei gleichzeitiger Gabe von Nelfinavir und CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Fluconazol, Fluoxetin, Paroxetin, Lansoprazol, Imipramin, Amitriptylin und Diazepam) kann eine Verminderung der Umwandlung von Nelfinavir in seinen aktiven Hauptmetaboliten M8 (*tert-butyl* Hydroxynelfinavir) bei gleichzeitigem Anstieg der Nelfinavir-Plasmaspiegel erwartet werden (siehe Abschnitt 5.2). Begrenzte Daten von Patienten, die in klinischen Studien ein oder mehrere dieser Arzneimittel zusammen mit Nelfinavir erhalten haben, weisen darauf hin, dass eine klinisch signifikante Wirkung auf Verträglichkeit und Wirksamkeit nicht zu erwarten ist. Jedoch kann eine solche Wirkung nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen von Nelfinavir mit ausgewählten Wirkstoffen, die den Einfluss von Nelfinavir auf die Pharmakokinetik der gleichzeitig angewendeten Stoffe beschreiben, sowie der Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Nelfinavir, sind in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
		<p>Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen Nelfinavir und Nukleosid-Analoga wurden <u>nicht</u> beobachtet. Zurzeit liegen keine Anhaltspunkte für eine unzureichende Wirksamkeit von Zidovudin im ZNS vor, die im Zusammenhang mit der geringfügigen Abnahme der Plasmakonzentrationen von Zidovudin bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir stehen könnte.</p> <p>Da die Anwendung von Didanosin auf nüchternen Magen empfohlen wird, sollte VIRACEPT (zusammen mit Nahrung) eine Stunde nach oder mindestens 2 Stunden vor Didanosin eingenommen werden.</p>

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Proteaseinhibitoren		
Ritonavir 500 mg Einzeldosis (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich, 6 Tage)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Ritonavir 500 mg zweimal täglich, 3 Dosen (Nelfinavir 750 mg Einzeldosis)	Ritonavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Ritonavir 100 mg oder 200 mg zweimal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, morgens verabreicht)	Ritonavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 20 % M8 Metabolit AUC ↑ 74 %	Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den niedrigen Dosen von Ritonavir (entweder 100 oder 200 mg zweimal täglich) auf die AUCs von Nelfinavir und M8. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt.
Ritonavir 100 mg oder 200 mg zweimal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, abends verabreicht)	Ritonavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 Metabolit AUC ↑ 86 %	
Indinavir 800 mg Einzeldosis (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich x 7 Tage)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir C _{max} ↔ Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Die Sicherheit der Kombination Indinavir + Nelfinavir ist nicht erwiesen.
Indinavir 800 mg alle 8 Std. x 7 Tage (Nelfinavir 750 mg Einzeldosis)	Indinavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 83 %	
Saquinavir 1200 mg Einzeldosis (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich x 4 Tage)	Saquinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	
Saquinavir 1200 mg dreimal täglich (Nelfinavir 750 mg Einzeldosis)	Saquinavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg dreimal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Delavirdin 400 mg dreimal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Die Sicherheit dieser Kombination ist nicht belegt und wird daher nicht empfohlen.
Nevirapin		Bei gleichzeitiger Anwendung von Nevirapin und Nelfinavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Antinfektiva		
Rifabutin 300 mg einmal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir 750 mg dreimal täglich oder 1250 mg zweimal täglich und Rifabutin ist eine Dosisreduktion von Rifabutin auf 150 mg einmal täglich erforderlich.
Rifabutin 150 mg einmal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir 750 mg dreimal täglich oder 1250 mg zweimal täglich und Rifabutin ist eine Dosisreduktion von Rifabutin auf 150 mg einmal täglich erforderlich.
Rifampicin 600 mg einmal täglich x 7 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. x 5 - 6 Tage)	Rifampicin-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin und Nelfinavir ist kontraindiziert.
Ketoconazol	Ketoconazol-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir und einem starken CYP3A-Inhibitor (Ketoconazol) führte zu einer 35%igen Zunahme der Nelfinavir-Plasma-AUC. Die Veränderungen der Nelfinavir-Konzentrationen werden als klinisch nicht signifikant erachtet. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol und Nelfinavir keine Dosisanpassung erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
17 α -Ethinylestradiol 35 μ g einmal täglich x 15 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. x 7 Tage)	Ethinylestradiol AUC ↓ 47 % Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol sollten nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. Alternative empfängnisverhütende Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden.
Norethindron 0,4 mg einmal täglich x 15 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. x 7 Tage)	Norethindron AUC ↓ 18 % Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Kontrazeptiva mit Norethindron sollten nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. Alternative empfängnisverhütende Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden.
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
		Da erhöhte Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktasehemmern eine Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse verursachen können, wird die Kombination dieser Arzneimittel mit Nelfinavir nicht empfohlen.
Simvastatin 20 mg einmal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ Konzentrationen nicht gemessen	Die Kombination von Simvastatin mit Nelfinavir wird nicht empfohlen.
Lovastatin	Keine Daten verfügbar: werden ähnlich erwartet wie bei Simvastatin	Die Kombination von Lovastatin mit Nelfinavir wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Atorvastatin 10 mg einmal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich)	Atorvastatin AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC Konzentrationen nicht gemessen	Atorvastatin ist für den Metabolismus weniger abhängig von CYP3A4. Wenn Atorvastatin zusammen mit Nelfinavir eingenommen wird, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin angewendet werden.
Pravastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin		Der Metabolismus von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht von CYP3A4 abhängig und es sind keine Interaktionen mit Nelfinavir zu erwarten. Ist eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern zusammen mit Nelfinavir angezeigt, dann wird eine Kombination mit Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen. Rosuvastatin kann gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden, die Patienten sollten jedoch überwacht werden.
Antikonvulsiva		
Phenytoin 300 mg einmal täglich x 7 Tage (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich x 14 Tage)	Phenytoin AUC ↓ 29 % Freies Phenytoin ↓ 28 %	Eine Dosisanpassung von Nelfinavir wird nicht empfohlen. Nelfinavir kann zu einem Abfall der Phenytoin-AUC führen; deshalb sollten die Phenytoin-Konzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir überwacht werden.
Protonenpumpeninhibitoren		
Omeprazol 20 mg zweimal täglich x 4 Tage, verabreicht 30 Minuten vor der Nelfinavir-Gabe (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich x 4 Tage)	Omeprazol-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir C _{max} ↓ 37 % Nelfinavir C _{min} ↓ 39 % M8 Metabolit AUC ↓ 92 % M8 Metabolit C _{max} ↓ 89 % M8 Metabolit C _{min} ↓ 75 %	Omeprazol sollte nicht gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden. Die Resorption von Nelfinavir könnte ungeachtet der Ursache bei erhöhtem pH-Wert der Magensäure reduziert sein. Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir und Omeprazol kann zu einem Verlust des virologischen Ansprechens führen und deshalb ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. Vorsicht ist geboten, wenn Nelfinavir gleichzeitig mit anderen Protonenpumpeninhibitoren angewendet wird.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
<i>Sedativa/Anxiolytika</i>		
Midazolam	Es sind keine Wechselwirkungsstudien zur gleichzeitigen Anwendung von Nelfinavir und Benzodiazepinen durchgeführt worden.	Midazolam wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Nelfinavir könnte einen beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins verursachen. Basierend auf Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden bei oral angewendetem Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. Deshalb darf Nelfinavir nicht gleichzeitig mit oralem Midazolam angewendet werden. Wenn Nelfinavir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der eine enge klinische Überwachung und ein geeignetes medizinisches Management im Fall respiratorischer Depressionen und/oder verlängerter Sedierung gesichert ist. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Einzeldosis von Midazolam angewendet wird.
<i>H1-Rezeptor-Antagonisten, 5-HT-Agonisten</i>		
Terfenadin, Astemizol, Cisaprid	Nelfinavir erhöht die Plasmakonzentrationen von Terfenadin. Ähnliche Interaktionen sind mit Astemizol und Cisaprid wahrscheinlich.	Nelfinavir darf wegen des Potenzials für schwere und/oder lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden.
<i>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Bosentan	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Bosentan erhöhen.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir sollte der Patient hinsichtlich der Verträglichkeit von Bosentan überwacht werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Analgetika		
Methadon 80 mg ± 21 mg einmal täglich > 1 Monat (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich x 8 Tage)	Methadon AUC ↓ 47 %	In dieser Studie zeigte keiner der Patienten Entzugserscheinungen. Durch die pharmakokinetischen Veränderungen sollte jedoch erwartet werden, dass einige Patienten, die diese Kombination erhalten, Entzugserscheinungen zeigen und deshalb eine steigende Anpassung der Methadon Dosis erforderlich ist. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir kann die AUC von Methadon abfallen; deshalb kann bei gleichzeitiger Gabe eine steigende Anpassung der Methadon Dosis notwendig sein.
Inhalierete/Nasale Steroide		
Fluticason	↑ Fluticason	Die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und VIRACEPT kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erhöhen. Diese Kombination ist mit Vorsicht anzuwenden. Ziehen Sie besonders bei Langzeitanwendung Alternativen zu Fluticasonpropionat in Betracht, die nicht von CYP3A4 metabolisiert werden, wie z.B. Beclometason.
Antidepressiva		
Trazodon	↑ Trazodon	Die gleichzeitige Einnahme von Trazodon und VIRACEPT kann die Plasmakonzentration von Trazodon erhöhen. Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und eine niedrigere Dosis von Trazodon sollte in Betracht gezogen werden.
PDE-5 Inhibitoren zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)		
Tadalafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Tadalafil erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und VIRACEPT wird nicht empfohlen.
Sildenafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und VIRACEPT ist kontraindiziert (siehe Kontraindikationen).
PDE-5 Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED)		
Tadalafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Tadalafil erhöhen.	Bei der Anwendung sollte eine engmaschigere Überwachung auf Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Tadalafil-Exposition assoziiert sind, erfolgen.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Sildenafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil erhöhen.	Eine Initialdosis von 25 mg Sildenafil in 48 Stunden sollte nicht überschritten werden. Bei der Anwendung sollte eine engmaschigere Überwachung auf Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Sildenafil-Exposition assoziiert sind, erfolgen.
Vardenafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Vardenafil erhöhen.	Bei der Anwendung sollte eine engmaschigere Überwachung auf Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Vardenafil-Exposition assoziiert sind, erfolgen
Zubereitung gegen Gicht		
Colchicin	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Colchicin erhöhen.	Wenn bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion eine Behandlung mit Nelfinavir notwendig ist, wird eine Reduzierung der Colchicin-Dosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen. Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollten Colchicin und Nelfinavir nicht gleichzeitig anwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut	Die Plasmakonzentrationen von Nelfinavir können bei gleichzeitiger Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, reduziert sein. Dies ist bedingt durch die Induktion der Enzyme des Arzneimittelmetabolismus und/oder von Transportproteinen durch Johanniskraut.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen daher nicht gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut nimmt, ist die Einnahme von Johanniskraut zu beenden und die Viruslast sowie, wenn möglich, die Nelfinavir-Spiegel zu überprüfen. Die Nelfinavir-Konzentration kann sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird, und eine Anpassung der Dosierung von Nelfinavir kann notwendig sein. Der Induktionseffekt von Johanniskraut kann für mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung andauern.

↑ Indiziert eine Zunahme, ↓ indiziert eine Abnahme, ↔ indiziert eine minimale Änderung (< 10 %).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten wurden mit einer systemischen Exposition, die mit der unter der klinischen Dosis vergleichbar ist, keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen beobachtet. Klinische Erfahrungen mit Schwangeren sind begrenzt. VIRACEPT soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

HIV-infizierten Frauen wird empfohlen, ihre Kinder unter keinen Umständen zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden. Studien an laktierenden Ratten haben gezeigt, dass Nelfinavir in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Angaben darüber vor, ob Nelfinavir in die humane Muttermilch übertritt. Mütter sind anzuweisen, das Stillen abzubrechen, wenn sie mit VIRACEPT behandelt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VIRACEPT hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit der VIRACEPT 250 mg Tablette wurde in kontrollierten klinischen Studien mit über 1300 Patienten untersucht. Die Mehrzahl der Patienten in diesen Studien erhielt entweder 750 mg dreimal täglich, entweder allein oder in Kombination mit Nukleosid-Analoga, oder 1250 mg zweimal täglich in Kombination mit Nukleosid-Analoga. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse mit zumindest einem möglichen Zusammenhang mit Nelfinavir (Nebenwirkungen) waren: Diarrhö, Übelkeit und Hautausschlag. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Nelfinavir

Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Tabelle enthält ebenso klinisch bedeutsame Laborwertveränderungen, die unter Nelfinavir (nach 48 Wochen) beobachtet wurden.

Tabelle 2: Häufigkeiten der Nebenwirkungen und klinisch bedeutsame Laborwertveränderungen aus Phase II und Phase III Studien (sehr häufig $\geq 10\%$; häufig $\geq 1\%$, $< 10\%$)

Organsystem	Nebenwirkungen	
Häufigkeit	Grad 3&4	Alle Grade
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Sehr häufig		Diarrhö
Häufig		Übelkeit, Flatulenz
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Häufig		Hautausschlag
<i>Untersuchungen</i>		
Häufig		Erhöhte Alaninaminotransferase (ALAT), erhöhte Aspartataminotransferase (ASAT), Neutropenie, erhöhte Blutkreatininphosphokinase (CPK), Abnahme der Neutrophilenzahl

Kinder und Neugeborene:

Insgesamt erhielten ungefähr 400 Patienten in pädiatrischen Behandlungsstudien (Studie 524, 556, PACTG 377/725 und PENTA-7) Nelfinavir über einen Zeitraum von bis zu 96 Wochen. Das Nebenwirkungsprofil, welches in den pädiatrischen Studien beobachtet wurde, war ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen. Diarrhö war die bei Kindern am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Neutropenie/Leukopenie war die am häufigsten beobachtete Laboranomalie. Während dieser Studien brachen weniger als 13 % aller Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Erfahrungen mit Nelfinavir nach Markteinführung:

Schwerwiegende und nicht schwerwiegende Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach Markteinführung (in denen Nelfinavir als einziger Proteaseinhibitor oder in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Therapie eingenommen wurde), die nicht vorher schon im Abschnitt 4.8 aufgeführt sind und für die ein Kausalzusammenhang mit Nelfinavir nicht ausgeschlossen werden

kann, sind nachfolgend zusammengefasst. Da diese Daten aus dem Spontanmeldesystem stammen, sind die Häufigkeitsangaben nicht bestätigt.

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Bronchospasmus, Fieber, Juckreiz, Gesichtsoedem und makulopapulärer Ausschlag oder bullöse Dermatitis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich – selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (erworbene Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und facialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellem und viszeralem Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Lipohypertrophie, Stiernacken).

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Erstmaliges Auftreten eines Diabetes mellitus oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Erbrechen, Pankreatitis/erhöhte Amylase-Werte im Blut.

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Aufblähung des Abdomens.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatitis, erhöhte Leberenzymwerte und Gelbsucht bei Anwendung von Nelfinavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen:

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Erhöhung der CPK-Werte, Myalgie, Myositis und Rhabdomyolyse wurden für PIs, insbesondere bei Kombination mit Nukleosidanaloga, berichtet.

Gefäßerkrankungen:

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Vermehrte spontane Hämorrhagien bei Patienten mit Hämophilie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten ($\leq 0,01\%$), einschließlich Einzelfälle: Erythema multiforme.

Pädiatrische Patienten:

Zusätzliche Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung berichtet worden und nachstehend aufgelistet. Da diese Angaben von einem Spontanmeldesystem stammen, ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen unbekannt: Hypertriglyzeridämie, Anämie, erhöhte Milchsäure im Blut und Pneumonie.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselstörungen assoziiert, wie erhöhte Triglyzeride im Blut, erhöhtes Cholesterin im Blut, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktazidämie. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit akuten Überdosierungen von VIRACEPT beim Menschen vor. Im Falle einer Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot für Nelfinavir. Falls erforderlich,

sollte die Elimination von nicht resorbiertem Nelfinavir durch Erbrechen oder Magenspülung vorgenommen werden. Aktivkohle kann ebenfalls zur Entfernung von nicht resorbiertem Nelfinavir gegeben werden. Da Nelfinavir zu einem hohen Anteil proteingebunden ist, kann es durch Dialyse nicht in nennenswerten Mengen aus dem Blut entfernt werden.

Überdosierungen von Nelfinavir könnten theoretisch mit einer Verlängerung des QT-Intervalls beim EKG einhergehen (siehe auch Abschnitt 5.3). Deshalb muss eine Überwachung bei überdosierten Patienten gewährleistet sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05A E04.

Wirkungsmechanismus: In HIV-infizierten Zellen wird die HIV-Protease für die proteolytische Spaltung viraler Polyprotein-Vorstufen zu voll ausgebildeten Viruspartikeln benötigt. Diese Spaltung der viralen Polyproteine ist der entscheidende Schritt für die Reifung des infektiösen Virus. Nelfinavir bindet reversibel an das aktive Zentrum der HIV-Protease und verhindert auf diese Weise die Spaltung der Polyproteine, was zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel führt.

Antivirale Aktivität in vitro: Die antivirale Aktivität von Nelfinavir *in vitro* wurde sowohl bei akuten als auch bei chronischen HIV-Infektionen in lymphoblastoiden Zelllinien, peripheren Blutlymphozyten und Monozyten/Makrophagen nachgewiesen. Nelfinavir erwies sich gegen ein breites Spektrum von Laborerregersstämmen und klinischen Isolaten von HIV-1 und des HIV-2-Stammes ROD als wirksam. Die EC₉₅ (95 % Wirkkonzentration) von Nelfinavir lag zwischen 7 und 111 nM (im Mittel 58 nM). Nelfinavir zeigte als Bestandteil einer Kombination mit den Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Zidovudin (ZDV), Lamivudin (3TC), Didanosin (ddI), Zalcitabin (ddC) und Stavudin (d4T) additive bis synergistische Wirkungen gegen HIV, ohne dabei die Zytotoxizität zu verstärken.

Resistenzen: „Viral Escape“ von Nelfinavir kann über virale Proteasemutationen bei den Aminosäurepositionen 30, 88 und 90 auftreten.

In vitro: HIV-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Nelfinavir wurden *in vitro* selektiert. HIV-Isolate von ausgewählten Patienten, die mit Nelfinavir allein oder in Kombination mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren behandelt worden waren, wurden in klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 bis 82 Wochen auf phänotypische (n = 19) und genotypische (n = 195, von denen 157 auswertbar waren) Veränderungen überwacht. Bei > 10 % der Patienten mit auswertbaren Isolaten wurden eine oder mehrere virale Proteasemutationen bei den Aminosäuren-Positionen 30, 35, 36, 46, 71, 77 und 88 gefunden. Von 19 Patienten, bei denen phänotypische und genotypische Untersuchungen an klinischen Isolaten durchgeführt wurden, zeigten 9 Patienten eine reduzierte Empfindlichkeit (5- bis 93-fach) gegenüber Nelfinavir *in vitro*. Die Isolate aller 9 Patienten verfügten über eine oder mehrere Mutationen im viralen Protease-Gen. Die Aminosäure-Position 30 schien der häufigste Mutationsort zu sein.

Kreuzresistenz in vitro: HIV-Isolate von 5 Patienten während einer Nelfinavir-Therapie zeigten im Vergleich zu entsprechenden Ausgangsisolaten eine 5- bis 93-fache Verminderung der Nelfinavir-Empfindlichkeit *in vitro*, aber keine gleichzeitig einhergehende Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Indinavir, Ritonavir, Saquinavir oder Amprenavir *in vitro*. Umgekehrt zeigten nach einer Ritonavir-Therapie 6 von 7 klinischen Isolaten neben einer verminderten Ritonavir-Empfindlichkeit (8- bis 113-fach) *in vitro* im Vergleich zum Ausgangswert auch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Nelfinavir *in vitro* (5- bis 40-fach). Ein HIV-Isolat von einem Patienten unter Saquinavir-Therapie zeigte eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Saquinavir (7-fach), aber keine gleichzeitig einhergehende, verminderte Empfindlichkeit gegenüber Nelfinavir. Kreuzresistenz zwischen Nelfinavir und Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ist wegen verschiedener Zielenzyme

unwahrscheinlich. Klinische Isolate (n = 5) mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin, Lamivudin oder Nevirapin bleiben gegenüber Nelfinavir *in vitro* vollkommen empfindlich.

In vivo: Die Gesamtinzidenz der D30N-Mutation in der viralen Protease der auswertbaren Isolate (n = 157) von Patienten, die Nelfinavir als Monotherapie oder in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin oder Stavudin erhalten haben, betrug 54,8 %. Die Gesamtinzidenz anderer Mutationen, die mit primärer PI-Resistenz assoziiert war, betrug bei der L90M-Substitution 9,6 % wogegen Substitutionen bei den Positionen 48, 82 und 84 nicht beobachtet wurden.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Es hat sich gezeigt, dass die Monotherapie mit Nelfinavir oder die Behandlung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln die Viruslast reduziert und die CD4-Zellzahlen bei HIV-1-seropositiven Patienten erhöht. Die bei Nelfinavir-Monotherapie beobachteten Abnahmen der HIV-RNA waren weniger ausgeprägt und von kürzerer Dauer. In mehreren Studien mit HIV-1-infizierten Patienten wurde die Wirkung von Nelfinavir (allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) auf biologische Surrogatmarker des Krankheitsstadiums, CD4-Zellzahlen und virale RNA, untersucht.

Die Wirksamkeit der zweimal täglichen Gabe ist gegenüber der dreimal täglichen Gabe von VIRACEPT 250 mg Tabletten vorwiegend bei jenen Patienten untersucht worden, die nicht mit PIs vorbehandelt waren. In einer randomisierten, offenen Studie wurde die mit 1250 mg Nelfinavir zweimal täglich und mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich erreichte Suppression der HIV-RNA bei Patienten verglichen, die bezüglich PIs unvorbehandelt waren und zusätzlich Stavudin (30 - 40 mg zweimal täglich) und Lamivudin (150 mg zweimal täglich) erhielten.

Anteil der Patienten mit HIV-RNA-Werten unterhalb der Nachweisgrenze (sensitive und ultrasensitive Bestimmungsmethode) in der 48. Woche				
Bestimmungsmethode	Analyse	VIRACEPT zweimal täglich (%)	VIRACEPT dreimal täglich (%)	95 %-Konfidenzintervall
Sensitiv	Messwerte	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)
Ultrasensitiv	Messwerte	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 (Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben, werden statistisch als Patienten gewertet, bei denen die Therapie versagt hat.)

Bei zweimal täglicher Gabe wurden statistisch signifikant höhere maximale Plasmakonzentrationen von Nelfinavir erreicht als bei dreimal täglicher Gabe. Geringfügige, nicht statistisch signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich anderer pharmakokinetischer Kenngrößen beobachtet, ohne tendenziellen Vorteil eines Regimes gegenüber dem anderen. Obwohl die Studie 542 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Regimen hinsichtlich der Wirksamkeit bei einem vornehmlich antiretroviral unvorbehandelten Patientenkollektiv aufzeigte, ist die Bedeutung dieser Ergebnisse für antiretroviral vorbehandelte Patienten nicht bekannt.

In einer Studie an 297 HIV-1-seropositiven Patienten, die Zidovudin und Lamivudin plus Nelfinavir (in 2 verschiedenen Dosierungen) oder nur Zidovudin und Lamivudin erhielten, betrug die mittlere Ausgangswerte der CD4-Zellzahl 288 Zellen/mm³ und der Plasma-HIV-RNA 5,21 log₁₀ Kopien/ml (160 394 Kopien/ml). Die mittlere Abnahme der Plasma-HIV-RNA in der 24. Woche, bestimmt mit einer PCR-Methode (< 400 Kopien/ml), betrug 2,33 log₁₀ bei den Patienten unter Kombinationstherapie mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich im Vergleich zu 1,34 log₁₀ bei den Patienten, die ausschließlich mit Zidovudin und Lamivudin behandelt wurden. In der 24. Woche wiesen 81 % der mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich plus Zidovudin und Lamivudin behandelten Patienten Plasma-HIV-RNA-Werte unterhalb der Nachweisgrenze der Bestimmungsmethode (< 400 Kopien/ml) auf bzw. 8 % der ausschließlich mit Zidovudin und Lamivudin behandelten

Patienten. Die mittleren CD4-Zellzahlen waren in der 24. Woche um 150 Zellen/mm³ in den mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich plus Zidovudin und Lamivudin bzw. um 95 Zellen/mm³ in den mit Zidovudin und Lamivudin allein behandelten Gruppen angestiegen. In der 48. Woche blieben die Werte von ungefähr 75 % der mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich plus Zidovudin und Lamivudin behandelten Patienten unterhalb der Nachweisgrenze der Bestimmungsmethode (< 400 Kopien/ml); der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahlen betrug in dieser Patientengruppe 198 Zellen/mm³ in der 48. Woche.

Zwischen den Gruppen mit zweimal täglicher und dreimal täglicher Applikation wurden keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit beobachtet. Der Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen jeglicher Intensität auftraten, war in beiden Gruppen gleich, unabhängig von der Studienmedikation.

Die Plasmalevel bestimmter HIV-1-Proteaseinhibitoren, die vorwiegend von CYP3A4 metabolisiert werden, können bei gleichzeitiger Verabreichung von nieder dosiertem Ritonavir, welches ein Inhibitor dieses Metabolismus ist, ansteigen. Behandlungsmuster für einige Proteaseinhibitoren, die an dieser Interaktion beteiligt sind, benötigen die gleichzeitige Verabreichung von nieder dosiertem Ritonavir (boosting), um die Plasmaspiegel anzuheben und die antivirale Wirkung zu optimieren. Die Plasmaspiegel von Nelfinavir, die vorwiegend von CYP2C19 metabolisiert werden und nur teilweise von CYP3A4, werden durch die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir nicht bedeutend angehoben. Deshalb ist bei Nelfinavir keine gleichzeitige Anwendung von nieder dosiertem Ritonavir erforderlich. In zwei Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von ungeboostetem Nelfinavir mit Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitoren, jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verglichen.

Die Studie M98-863 ist eine randomisierte Doppelblindstudie mit 653 antiretroviral unbehandelten Patienten, bei denen Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg zweimal täglich, n = 326) verglichen mit Nelfinavir (750 mg dreimal täglich, n = 327) untersucht wurde, jeweils in Kombination mit Lamivudin (150 mg zweimal täglich) und Stavudin (40 mg zweimal täglich). Der mittlere Ausgangswert der HIV-1-RNA betrug 4,98 log₁₀ Kopien/ml und 5,01 log₁₀ Kopien/ml in der Nelfinavir- bzw. Lopinavir/Ritonavir-Behandlungsgruppe. Der mittlere Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 232 Zellen/mm³ in beiden Gruppen. In der 48. Woche betrug bei 63 % der Nelfinavir-Patienten und bei 75 % der Lopinavir/Ritonavir-Patienten die HIV-1-RNA < 400 Kopien/ml, wobei bei 52 % der Nelfinavir- und bei 67 % der Lopinavir/Ritonavir-Patienten die HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml betrug (intent to treat, Fehlen = Versagen). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug in der 48. Woche 195 Zellen/mm³ und 207 Zellen/mm³ in der Nelfinavir- bzw. Lopinavir/Ritonavir-Gruppe. Während der gesamten 48 Therapiewochen hatte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten im Lopinavir/Ritonavir-Arm eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml im Vergleich zum Nelfinavir-Arm.

Die Studie APV30002 ist eine randomisierte offene Studie mit 649 antiretroviral unbehandelten Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, bei denen Fosamprenavir/Ritonavir (1400/200 mg einmal täglich, n = 322) verglichen mit Nelfinavir (1250 mg zweimal täglich, n = 327) untersucht wurde, jeweils in Kombination mit Lamivudin (150 mg zweimal täglich) und Abacavir (300 mg zweimal täglich). Der mittlere Ausgangswert der HIV-1-RNA betrug 4,8 log₁₀ Kopien/ml in beiden Behandlungsgruppen. Der mittlere Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 177 und 166 x 10⁶ Zellen/l in der Nelfinavir- bzw. der Fosamprenavir/Ritonavir-Gruppe. In der 48. Woche wurde die Nicht-Unterlegenheit bei 68 % der Patienten in der Gruppe, die mit Nelfinavir behandelt worden waren, gezeigt und bei 69 % der mit Fosamprenavir/Ritonavir behandelten Patienten betrug die HIV-1-RNA im Plasma < 400 Kopien/ml, während bei 53 % der Nelfinavir- und 55 % der Fosamprenavir/Ritonavir-Patienten die HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml betrug (intent to treat, Rückfall/Abbruch = Versagen). Der mittlere Anstieg der CD4+-Zellzahl vom Ausgangswert betrug über 48 Wochen 207 Zellen/mm³ und 203 Zellen/mm³ in der Nelfinavir- bzw. der Fosamprenavir/Ritonavir-Gruppe. Das virologische Versagen war in der Nelfinavir-Gruppe größer (17 %) als in der Fosamprenavir/Ritonavir-Gruppe (7 %). Die Resistenz gegenüber einer NRTI-Notfallbehandlung war unter Fosamprenavir/Ritonavir signifikant weniger häufig als unter Nelfinavir (13 % gegenüber 57 %; p < 0,001).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nelfinavir wurden bei gesunden Freiwilligen und bei HIV-infizierten Patienten untersucht. Zwischen den gesunden Probanden und den HIV-infizierten Patienten wurden keine wesentlichen Unterschiede beobachtet.

Resorption: Nach einmaliger oder mehrfacher oraler Verabreichung von 500 bis 750 mg (zwei bis drei 250-mg-Tabletten) zusammen mit Nahrung wurden die maximalen Nelfinavir-Plasmakonzentrationen typischerweise nach 2 bis 4 Stunden erreicht.

Nach mehrfacher Applikation von 750 mg alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 28 Tagen (Steady State) lagen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) im Durchschnitt zwischen 3 und 4 $\mu\text{g/ml}$. Die vor der Einnahme der nächsten Dosis bestimmten Plasmakonzentrationen (minimale Konzentrationen) lagen zwischen 1 und 3 $\mu\text{g/ml}$. Nach einmaliger Verabreichung wurde ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der Nelfinavir-Plasmakonzentrationen beobachtet. Nach mehrfacher Verabreichung wurde dies jedoch nicht beobachtet.

In einer pharmakokinetischen Studie mit HIV-positiven Patienten wurde die mehrfache Applikation von 1250 mg zweimal täglich mit der mehrfachen Applikation von 750 mg dreimal täglich über 28 Tage verglichen. Patienten, die VIRACEPT zweimal täglich erhielten ($n = 10$), erreichten maximale Plasmakonzentrationen von Nelfinavir von $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ sowie morgens minimale Plasmakonzentrationen von $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ bzw. abends minimale Plasmakonzentrationen von $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Patienten, die VIRACEPT dreimal täglich erhielten ($n = 11$), erreichten maximale Plasmakonzentrationen von Nelfinavir von $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ sowie morgens minimale Plasmakonzentrationen von $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ bzw. abends minimale Plasmakonzentrationen von $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Die Unterschiede zwischen morgendlicher und nachmittäglicher oder abendlicher minimaler Plasmakonzentration bei zweimal täglicher und dreimal täglicher Gabe wurden ebenfalls bei gesunden Freiwilligen beobachtet, bei denen die Applikation zu präzisen acht- bzw. zwölfstündigen Intervallen erfolgte.

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir ist bei zweimal täglicher Applikation und dreimal täglicher Applikation ähnlich. Bei Patienten betrug die AUC_{0-24} von Nelfinavir nach Verabreichung von 1250 mg zweimal täglich $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ($n = 10$) und nach Verabreichung von 750 mg dreimal täglich $43,68 \pm 17,8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ($n = 11$). Die minimale Arzneistoffexposition bleibt bei beiden Regimen über das gesamte Dosierungsintervall mindestens 20-fach höher als die mittlere IC_{95} . Die klinische Relevanz der Korrelation der *In-vitro*-Bestimmungen zur Wirksamkeit des Arzneimittels und dem klinischen Ergebnis wurde nicht untersucht. Nach Einzelgaben wurde ein überdosisproportionaler Anstieg der Nelfinavir-Plasmakonzentrationen beobachtet, jedoch nicht nach Mehrfachdosierungen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von VIRACEPT wurde nicht ermittelt.

Einfluss von Nahrung auf die orale Resorption:

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung erhöht die Nelfinavir-Exposition und senkt pharmakokinetische Variabilität von Nelfinavir im Vergleich zu einer Anwendung im Nüchternzustand. In einer Studie erhielten gesunde Freiwillige eine Einzeldosis von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) entweder im Nüchternzustand oder mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (3 Mahlzeiten mit verschiedenem Kalorien- und Fettgehalt). In einer zweiten Studie erhielten gesunde Freiwillige eine Einzeldosis von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) entweder im Nüchternzustand oder mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (2 Mahlzeiten mit unterschiedlichem Fettgehalt). Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind nachstehend zusammengefasst.

Anstieg von AUC, C_{max} und T_{max} von Nelfinavir nach der Gabe von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) mit Nahrungsaufnahme in Bezug auf die Anwendung im Nüchternzustand

Kalorienzahl	% Fett	Anzahl Probanden	AUC -facher Anstieg	C _{max} -facher Anstieg	Anstieg von T _{max} (h)
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

Anstieg von AUC, C_{max} und T_{max} von Nelfinavir nach der Gabe von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) mit Nahrungsaufnahme von unterschiedlichem Fettgehalt (20 % bzw. 50 %) in Bezug auf die Anwendung im Nüchternzustand

Kalorienzahl	% Fett	Anzahl Probanden	AUC -facher Anstieg	C _{max} -facher Anstieg	Anstieg von T _{max} (h)
500	20	n = 22	3,1	2,5	1,8
500	50	n = 22	5,1	3,8	2,1

Die Nelfinavir-Exposition steigt mit zunehmendem Kalorien- oder Fettgehalt der Mahlzeiten an, die gleichzeitig mit VIRACEPT eingenommen werden.

Verteilung: Nelfinavir ist im Serum in hohem Maße proteingebunden ($\geq 98\%$). Sowohl bei Tieren als auch bei Menschen beträgt das fiktive Verteilungsvolumen 2 - 7 l/kg, welches das Gesamtkörperwasser übersteigt und für eine umfangreiche Diffusion von Nelfinavir in das extravasale Gewebe spricht.

Metabolismus: *In-vitro*-Studien zeigten, dass mehrere Cytochrom-P450-Isoformen, einschließlich CYP3A, CYP2C19/C9 und CYP2D6, verantwortlich für den Nelfinavir-Metabolismus sind. Im Plasma wurden ein Haupt- und mehrere oxidierte Nebenmetaboliten gefunden. Der oxidierte Hauptmetabolit, M8 (*tert-butyl* Hydroxynelfinavir), besitzt *in vitro* eine antivirale Aktivität, die der der Muttersubstanz entspricht und seine Entstehung wird durch das polymorphe Cytochrom CYP2C19 katalysiert. Der weitere Abbau von M8 scheint von CYP3A4 katalysiert zu werden. Bei Personen mit normaler CYP2C19-Aktivität betragen die Plasmakonzentrationen dieses Metaboliten ungefähr 25 % der gesamten Nelfinavir-bezogenen Plasmakonzentration. Es ist zu erwarten, dass bei Patienten, die schlechte CYP2C19-Metabolisierer sind, oder bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP2C19-Inhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.5), die Nelfinavir-Plasmaspiegel ansteigen würden, während gleichzeitig Spiegel von *tert-butyl* Hydroxynelfinavir vernachlässigbar oder nicht messbar wären.

Elimination: Die näherungsweise Bestimmung der oralen Clearance nach Einzel- (24 - 33 l/h) und Mehrfachdosen (26 - 61 l/h) zeigt, dass Nelfinavir eine mittlere bis hohe hepatische Bioverfügbarkeit aufweist. Die terminale Halbwertszeit im Plasma betrug typischerweise 3,5 bis 5 Stunden. Der überwiegende Teil (87 %) einer oral verabreichten 750-mg-Dosis ¹⁴C-Nelfinavir wurde in den Faeces wiedergefunden. Die in den Faeces nachgewiesene Gesamt-Radioaktivität bestand aus Nelfinavir (22 %) und zahlreichen oxidierten Metaboliten (78 %). Nur 1 bis 2 % der Dosis wurde im Urin wiedergefunden, wobei unverändertes Nelfinavir den Hauptbestandteil darstellte.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen:

Kinder:

Bei Kindern im Alter zwischen 2 und 13 Jahren ist die Clearance von oral angewendetem Nelfinavir etwa zwei- bis dreimal höher als bei Erwachsenen, mit großer interindividueller Variabilität. Die Anwendung von VIRACEPT Pulver zum Einnehmen oder Tabletten in einer Dosis von ungefähr 25 - 30 mg/kg dreimal täglich zusammen mit Nahrung führt zu Steady-State-Plasmakonzentrationen, die mit denen vergleichbar sind, die bei erwachsenen Patienten nach dreimal täglicher Gabe von 750 mg erreicht werden.

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir ist in 5 Studien mit pädiatrischen Patienten von der Geburt bis zum Alter von 13 Jahren, die entweder dreimal oder zweimal täglich VIRACEPT zusammen mit Nahrung oder mit Mahlzeiten erhielten, untersucht worden. Die Dosierungen und die damit verbundenen AUC₂₄-Werte sind nachstehend zusammengefasst.

Zusammenfassung der Steady-State-AUC₂₄ von Nelfinavir in pädiatrischen Studien

Protokoll Nr.	Dosierungen ¹	N ²	Alter	Nahrungsaufnahme mit VIRACEPT	AUC ₂₄ (mg•h/l) Mittelwert ± SD
AG1343-524	20 (19 - 28) mg/kg dreimal täglich	14	2 - 13 Jahre	Pulver mit Milch, Babymilchnahrung, Pudding oder Wasser als Teil einer leichten Mahlzeit oder Tabletten mit einer leichten Mahlzeit eingenommen	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48 - 60) mg/kg zweimal täglich	6	3 - 11 Jahre	mit Nahrung	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34 - 43) mg/kg dreimal täglich	4	2 - 9 Monate	mit Milch	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55 - 83) mg/kg zweimal täglich	12	2 - 9 Monate	mit Milch	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14 - 56) mg/kg zweimal täglich	10	6 Wochen	Pulver mit Wasser, Milch, Babymilchnahrung, Babysojamilchnahrung, Sojamilch oder Nahrungsergänzungsmittel	44,1 ± 27,4
			1 Woche		45,8 ± 32,1

¹ Protokoll spezifizierte Dosis (tatsächlicher Dosierungsbereich)

² N: Anzahl der Probanden mit auswertbaren pharmakokinetischen Ergebnissen

C_{trough}-Werte sind in der Tabelle nicht dargestellt, da sie nicht von allen Studien verfügbar sind

Pharmakokinetische Daten sind auch für 86 Patienten (im Alter von 2 bis 12 Jahren) verfügbar, die in der Studie AG1343 - 556 VIRACEPT 25 - 35 mg/kg dreimal täglich erhielten. Die pharmakokinetischen Daten der Studie AG1343 - 556 waren variabler als die Daten anderer, in der pädiatrischen Population durchgeführten Studien; das 95 %-Konfidenzintervall der AUC₂₄ betrug 9 bis 121 mg•h/l.

Insgesamt ist die Anwendung von VIRACEPT in der pädiatrischen Population mit einer hohen Schwankung der Arzneistoffexposition verbunden. Der Grund für diese hohe Schwankung ist unbekannt, kann aber auf nicht zuverlässige Nahrungsaufnahme bei den pädiatrischen Patienten zurückzuführen sein.

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörungen:

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir nach Mehrfachgabe ist bei HIV-positiven Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht worden.

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir wurde nach einer Einmalgabe von 750 mg bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und gesunden Freiwilligen untersucht. Im Vergleich zur Gruppe der gesunden Personen wurde bei der Gruppe der Patienten mit Funktionsstörungen (Child-Turcotte-Klassifikation A bis C) ein Anstieg der AUC von Nelfinavir um 49 % bis 69 % beobachtet.

Spezifische Dosierungsempfehlungen für Nelfinavir können aufgrund der Ergebnisse dieser Studie nicht gegeben werden.

Eine zweite Studie bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Nelfinavir (1250 mg zweimal täglich für 2 Wochen) bei erwachsenen HIV-seronegativen Patienten mit leichter (Child-Pugh A; n = 6) oder mäßiger (Child-Pugh B; n = 6) Leberfunktionsstörung. Im Vergleich zu Kontrollpatienten mit normaler Leberfunktion waren die AUC und C_{\max} von Nelfinavir bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht signifikant unterschiedlich, bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung jedoch um 62 % bzw. 22 % erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In *In-vitro*-Studien wurden geklonte, humane kardiale Kaliumkanäle (hERG) durch hohe Konzentrationen von Nelfinavir und dessen aktiven Metaboliten M8 inhibiert. Die hERG-Kaliumkanäle wurden zu 20 % durch Nelfinavir und M8 inhibiert, bei Konzentrationen, die etwa 4- bis 5-fach bzw. 70-fach über dem durchschnittlichen freien therapeutischen Spiegel beim Menschen lagen. Im Gegensatz dazu wurden bei ähnlichen Dosen an Hunden oder an isoliertem kardialem Gewebe keine Effekte beobachtet, die auf eine Verlängerung des QT-Intervalls beim EKG hindeuten. Die klinische Relevanz dieser *In-vitro*-Daten ist unbekannt. Basierend auf Daten von Substanzen, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, könnte jedoch eine Blockierung der hERG-Kaliumkanäle von > 20 % klinisch relevant sein. Deshalb sollte die Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls bei Überdosierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Akute und chronische Toxizität: Studien zur oralen akuten und chronischen Toxizität wurden an Mäusen (500 mg/kg/Tag), Ratten (bis zu 1000 mg/kg/Tag) und Affen (bis zu 800 mg/kg/Tag) durchgeführt. Bei Ratten wurden Gewichtszunahmen der Leber und eine dosisabhängige Hypertrophie der Schilddrüsenfollikelzellen gefunden. Bei Affen wurden Gewichtsverlust und allgemeiner körperlicher Verfall mit Anzeichen allgemeiner Magen-Darm-Toxizität beobachtet.

Mutagenese: *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit und ohne metabolischer Aktivierung haben gezeigt, dass Nelfinavir keine mutagene oder genotoxische Aktivität hat.

Karzinogenese: Es wurden Zwei-Jahres-Kanzerogenitätsstudien mit oraler Gabe von Nelfinavirmesilat an Mäusen und Ratten durchgeführt. Bei Mäusen führte die Gabe von bis zu 1000 mg/kg/Tag zu keinerlei Hinweisen auf einen onkogenen Effekt. Bei Ratten führte die Gabe von 1000 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem erhöhten Auftreten von Adenomen und Karzinomen der Schilddrüsenfollikel. Die systemische Exposition lag um das Drei- bis Vierfache über derjenigen beim Menschen nach Gabe der therapeutischen Dosis. Die Gabe von 300 mg/kg/Tag führte zu einem erhöhten Auftreten von Adenomen der Schilddrüsenfollikel. Die chronische Gabe von Nelfinavir an Ratten führte zu Effekten vergleichbar einer mikrosomalen Enzyminduktion, die bei Ratten, aber nicht bei Menschen eine Neigung zu thyreoiden Neoplasmen erzeugt. Aufgrund der vorliegenden Beweise ist es unwahrscheinlich, dass Nelfinavir für den Menschen kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Das Pulver zum Einnehmen enthält:

- Mikrokristalline Cellulose
- Maltodextrin
- Kaliummonohydrogenphosphat
- Crospovidon
- Methylhydroxypropylcellulose
- Aspartam (E 951)
- Sucrosemonopalmitat
- natürliche und künstliche Aromastoffe

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf aus Geschmacksgründen nicht mit säurehaltigen Nahrungsmitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

VIRACEPT 50 mg/g Pulver zum Einnehmen ist in HDPE-Plastikflaschen erhältlich, die mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen und einer Verbundscheibe aus Polyethylen ausgestattet sind. Jede Flasche enthält 144 g Pulver zum Einnehmen und wird mit einem 1-g-Messlöffel (weiß) und einem 5-g-Messlöffel (blau) aus Polypropylen geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Faltschachtel enthält zwei Messlöffel, einen weißen 1-Gramm-Messlöffel und einen blauen 5-Gramm-Messlöffel.

1. Entnehmen Sie einen vollen Messlöffel mit Pulver und streichen Sie dieses mit dem Stiel des anderen Messlöffels glatt.
2. Sie können das Pulver mit Wasser, Milch, Babymilchnahrung, Sojamilch, Diätgetränken oder Pudding vermischen.
3. Mischen Sie das Pulver nicht mit säurehaltigen Nahrungsmitteln oder Säften.
4. Nach dem Vermischen, wie unter Punkt 2 beschrieben, ist die Mischung innerhalb von 6 Stunden aufzubrauchen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/97/054/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Januar 1998
Datum der letzten Verlängerung: 23. Januar 2008

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIRACEPT 250 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Nelfinavirmesilat, das 250 mg Nelfinavir entspricht.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Blaue, oblong-bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind.

Bei bereits mit Proteaseinhibitoren (PIs) vorbehandelten Patienten soll die Wahl von Nelfinavir basierend auf der Untersuchung individueller viraler Resistenzen und der bisherigen Behandlung erfolgen.

Siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit VIRACEPT ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen einzuleiten.

VIRACEPT ist oral einzunehmen und sollte immer mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten über 13 Jahre: Die empfohlene Dosis von VIRACEPT 250 mg Filmtabletten beträgt **1250 mg (fünf Tabletten) zweimal täglich oder 750 mg (drei Tabletten) dreimal täglich.**

Die Wirksamkeit bei zweimal täglicher Applikation im Vergleich zu dreimal täglicher Applikation wurde vornehmlich bei Patienten untersucht, die noch nicht mit einem Proteaseinhibitor behandelt worden waren (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten zwischen 3 und 13 Jahren: Für Kinder wird als Anfangsdosis die Einnahme von **50 - 55 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich** oder bei **dreimal täglicher Einnahme** eine Dosis von jeweils **25 - 35 mg/kg Körpergewicht** empfohlen.

Die empfohlene Dosis VIRACEPT Filmtabletten, die **zweimal täglich bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren** anzuwenden ist, ist wie folgt:

Zweimal täglich anzuwendende Dosis bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren	
<u>Körpergewicht des Patienten in kg</u>	<u>Anzahl der VIRACEPT 250 mg Filmtabletten pro Dosis*</u>
18 bis 22 kg	4
über 22 kg	5

Die empfohlene Dosis VIRACEPT Filmtabletten, die **dreimal täglich bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren** anzuwenden ist, ist in der nachstehenden Tabelle aufgezeigt: **Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 10,5 – 12 kg, 12 – 14 kg und 18 – 22 kg erhalten jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Tabletten zu jeder Mahlzeit.** Die Tabelle gibt ein Dosierungsschema vor mit dem sichergestellt wird, dass auf Grundlage des Körpergewichts des Kindes täglich die angemessene Tagesgesamtosis von Viracept eingenommen wird.

Der verschreibende Arzt sollte die Pflegeperson dazu anhalten, Gewichtszunahmen des Kindes genau zu beobachten, um sicherzustellen, dass die korrekte Tagesgesamtosis eingenommen wird. Der verschreibende Arzt sollte die Pflegeperson ebenfalls darauf hinweisen, wie wichtig es ist, dass die Dosierungsanweisungen genau befolgt werden und die korrekte Anzahl an Tabletten zu jeder Mahlzeit eingenommen wird.

Dreimal täglich anzuwendende Dosis bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren				
Körpergewicht des Patienten in kg	Empfohlene Anzahl der Tabletten zu jeder Mahlzeit			Gesamtanzahl der Tabletten pro Tag
	Anzahl der Tabletten zum Frühstück	Anzahl der Tabletten zum Mittagessen	Anzahl der Tabletten zum Abendessen	
7,5 bis 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 bis 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 bis 12 kg*	2	1	1	4
12 bis 14 kg*	2	1	2	5
14 bis 16 kg	2	2	2	6
16 bis 18 kg	2	2	2	6
18 bis 22 kg*	3	2	2	7
über 22 kg	3	3	3	9

***Kinder mit diesem Körpergewicht erhalten über den Tag verteilt jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Tabletten zu jeder Mahlzeit. Das virologische und immunologische Ansprechen sollte überwacht werden, um sicherzustellen, dass diese Kinder auf die Behandlung ansprechen.**

Für Patienten, die nicht in der Lage sind die Tabletten zu schlucken, können VIRACEPT Tabletten in einem Glas mit etwa 100 ml Wasser unter sorgfältigem Rühren mit einem Löffel aufgelöst werden. Nachdem sich die Tabletten aufgelöst haben, sollte die trübe, bläuliche Flüssigkeit gut gemischt werden und sofort eingenommen werden. Das Glas sollte mit etwa 100 ml Wasser gespült und diese Lösung ebenfalls getrunken werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wurde.

Die Verwendung von sauren Lebensmitteln oder Saft (z.B. Orangensaft, Apfelsaft oder Apfelmus) in Kombination mit VIRACEPT wird nicht empfohlen, da diese Kombination zu einem bitteren Geschmack führen kann. Die VIRACEPT Suspension sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Der verschreibende Arzt sollte sicherstellen, dass die Pflegeperson versteht, wie wichtig die Überwachung der Einhaltung des Dosierungsschemas und der angemessenen Methode der Zubereitung und Verabreichung der VIRACEPT Tabletten bei Kindern in jeder Gewichtsgruppe ist.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen: Es liegen keine Daten speziell für HIV-positive Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor, sodass konkrete Dosierungsempfehlungen nicht gegeben werden können (siehe Abschnitt 4.4). Nelfinavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und eliminiert. Es liegen keine ausreichenden Daten von Patienten mit Leberfunktionsstörung vor und deshalb können konkrete Dosierungsempfehlungen nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten, wenn VIRACEPT bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen angewendet wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite und Substraten des Isoenzym CYP3A4 (z.B. Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Amiodaron, Chinidin, Pimozid, Triazolam, Midazolam zur oralen Anwendung [bezüglich Vorsichtshinweisen für parenteral angewendetes Midazolam siehe Abschnitt 4.5], Ergotamin-Derivate, Alfuzosin und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird [zur Anwendung von Sildenafil und anderen PDE-5-Inhibitoren bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitt 4.5]).

Starke CYP3A-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenobarbital und Carbamazepin) verringern die Nelfinavir-Plasmakonzentrationen.

Aufgrund einer reduzierten Nelfinavir-Exposition ist die gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin kontraindiziert.

Der Arzt sollte keine starken CYP3A4-Induktoren gemeinsam mit VIRACEPT verordnen, sondern Alternativen in Erwägung ziehen, wenn der Patient VIRACEPT einnimmt (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir wegen des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Effekte von Nelfinavir nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

VIRACEPT sollte nicht gleichzeitig mit Omeprazol angewendet werden, da dies eine verringerte Aufnahme von Nelfinavir und dessen aktivem Metaboliten M8 (*tert-butyl* Hydroxynelfinavir) verursacht. Dies könnte zu einem Verlust des virologischen Ansprechens und zu einer möglichen Resistenz gegenüber VIRACEPT führen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass VIRACEPT nicht zur Heilung einer HIV-Infektion führt, dass weiterhin andere, mit der HIV-Erkrankung assoziierte Infektionen und Erkrankungen auftreten können und dass VIRACEPT nicht das Risiko einer Übertragung der HIV-Erkrankung durch Sexualkontakt oder kontaminiertes Blut reduziert.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Lebererkrankungen: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nelfinavir wurde bei Patienten mit signifikanten zugrunde liegenden Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale hepatische Nebenwirkungen. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, haben bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine höhere Wahrscheinlichkeit für Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden. Die Anwendung von Nelfinavir bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Mangels solcher Studien ist Vorsicht geboten, da ein Ansteigen der Nelfinavir-Spiegel und/oder ein Ansteigen der Leberenzyme auftreten kann.

Patienten mit Leberfunktionsstörung sollten Colchicin nicht gleichzeitig mit VIRACEPT einnehmen.

Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Nierenfunktionsstörungen: Da Nelfinavir stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass Nelfinavir durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in wesentlichen Mengen entfernt wird. Deshalb sind bei dieser Patientengruppe keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen notwendig.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten Colchicin nicht gleichzeitig mit VIRACEPT einnehmen.

Diabetes mellitus und Hyperglykämie: Es liegen Berichte vor, denen zufolge es bei der Behandlung von Patienten mit PIs zu neu auftretendem Diabetes mellitus, zu Hyperglykämie oder zur Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus gekommen ist. In einigen Fällen war die Hyperglykämie schwer und in einigen Fällen bestand gleichzeitig eine Ketoazidose. Bei vielen Patienten überlagerten sich verschiedene Krankheitsbilder, von denen einige mit Arzneimitteln behandelt werden mussten, die mit der Auslösung eines Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie in Verbindung gebracht werden.

Patienten mit Hämophilie: Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B) vor, die mit PIs behandelt wurden. Einigen Patienten wurde Faktor VIII zusätzlich verabreicht. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit PIs fortgesetzt bzw. wieder aufgenommen, sofern sie unterbrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophiliepatienten sollten daher auf die Möglichkeit erhöhter Blutungsneigung hingewiesen werden.

Lipodystrophie: Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (erworbene Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und PIs sowie der Lipoatrophie und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und der Blutglucose sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

PDE-5-Inhibitoren: Bei Patienten, die mit VIRACEPT behandelt werden, ist bei Verschreibung von Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion besondere Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von VIRACEPT zusammen mit diesen Arzneimitteln kann deren Konzentrationen erhöhen und entsprechende Nebenwirkungen, wie Hypotonie, Synkopen, Sehstörungen und verlängerte Erektion hervorrufen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige

Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und VIRACEPT ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und VIRACEPT wird nicht empfohlen. Die Kombination kann das Risiko Salmeterol-assoziiertes kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen. Hierzu gehören QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nelfinavir wird hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Nelfinavir ist auch ein Inhibitor von CYP3A4. Auf der Grundlage von *In-vitro*-Ergebnissen ist es unwahrscheinlich, dass Nelfinavir in therapeutischen Konzentrationen andere Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems hemmt.

Kombination mit anderen Arzneimitteln: Vorsicht ist geboten, wenn VIRACEPT gleichzeitig mit Wirkstoffen verabreicht wird, welche Induktoren oder Inhibitoren und/oder Substrate von CYP3A4 sind; solche Kombinationen können eine Dosisanpassung erfordern (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.8).

Substrate für CYP3A4: Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Wirkstoffen, die Substrate für CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite aufweisen, ist kontraindiziert: Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Amiodaron, Chinidin, Ergotamin-Derivate, Pimozid, Midazolam zur oralen Einnahme, Triazolam, Alfuzosin und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung eines Proteaseinhibitors mit Sildenafil kann mit einem wesentlichen Anstieg der Konzentration von Sildenafil verbunden sein und zu einem Anstieg von Sildenafil-assoziierten Nebenwirkungen führen, einschließlich Hypotonie, visuellen Veränderungen und Priapismus.

Für andere CYP3A4-Substrate kann eine Dosisreduktion oder die Berücksichtigung einer Alternative erforderlich sein (Tabelle 1).

Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir mit Fluticasonpropionat kann den Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat erhöhen. Ziehen Sie Alternativen in Betracht, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden, wie z.B. Beclometason.

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und Nelfinavir kann den Plasmaspiegel von Trazodon erhöhen. Eine niedrigere Dosis von Trazodon sollte in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir mit Simvastatin oder Lovastatin kann zu signifikanten Anstiegen der Plasmakonzentrationen von Simvastatin und Lovastatin führen. Ziehen Sie Alternativen in Betracht, die keine Substrate von CYP3A4 sind, wie z.B. Pravastatin oder Fluvastatin.

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und VIRACEPT wird nicht empfohlen. Die Kombination kann das Risiko Salmeterol-assoziiertes kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen. Hierzu gehören QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie.

Die gleichzeitige Anwendung von Warfarin und VIRACEPT kann die Warfarin-Konzentrationen beeinflussen. Es wird empfohlen, die internationale normalisierte Ratio (INR) während einer Behandlung mit VIRACEPT sorgfältig zu überwachen, insbesondere bei Behandlungsbeginn.

Induktoren von Stoffwechselenzymen: Starke CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin) können zu einer Abnahme der Nelfinavir-Plasmakonzentrationen führen, daher ist ihre gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist angebracht bei gleichzeitiger Anwendung anderer Wirkstoffe, die CYP3A4 induzieren. Nach oraler Anwendung von Midazolam werden signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet, deshalb sollte Midazolam nicht gleichzeitig mit Nelfinavir eingenommen werden. Die gleichzeitige Verabreichung von parenteralem Midazolam und Nelfinavir sollte auf einer Intensivstation erfolgen, um eine engmaschige klinische Überwachung sicherzustellen. Wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird, sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden (Tabelle 1).

Inhibitoren von Stoffwechsellenzymen: Bei gleichzeitiger Gabe von Nelfinavir und CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Fluconazol, Fluoxetin, Paroxetin, Lansoprazol, Imipramin, Amitriptylin und Diazepam) kann eine Verminderung der Umwandlung von Nelfinavir in seinen aktiven Hauptmetaboliten M8 (*tert-butyl* Hydroxynelfinavir) bei gleichzeitigem Anstieg der Nelfinavir-Plasmaspiegel erwartet werden (siehe Abschnitt 5.2). Begrenzte Daten von Patienten, die in klinischen Studien ein oder mehrere dieser Arzneimittel zusammen mit Nelfinavir erhalten haben, weisen darauf hin, dass eine klinisch signifikante Wirkung auf Verträglichkeit und Wirksamkeit nicht zu erwarten ist. Jedoch kann eine solche Wirkung nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen von Nelfinavir mit ausgewählten Wirkstoffen, die den Einfluss von Nelfinavir auf die Pharmakokinetik der gleichzeitig angewendeten Stoffe beschreiben, sowie der Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Nelfinavir, sind in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
		Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen Nelfinavir und Nukleosid-Analoga wurden <u>nicht</u> beobachtet. Zurzeit liegen keine Anhaltspunkte für eine unzureichende Wirksamkeit von Zidovudin im ZNS vor, die im Zusammenhang mit der geringfügigen Abnahme der Plasmakonzentrationen von Zidovudin bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir stehen könnte. Da die Anwendung von Didanosin auf nüchternen Magen empfohlen wird, sollte VIRACEPT (zusammen mit Nahrung) eine Stunde nach oder mindestens 2 Stunden vor Didanosin eingenommen werden.
<i>Proteaseinhibitoren</i>		
Ritonavir 500 mg Einzeldosis (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich, 6 Tage)	Ritonavir AUC ↔ Ritonavir C _{max} ↔ Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Ritonavir 500 mg zweimal täglich, 3 Dosen (Nelfinavir 750 mg Einzeldosis)	Ritonavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 152 %	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Ritonavir 100 mg oder 200 mg zweimal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, morgens verabreicht)	Ritonavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 20 % M8 Metabolit AUC ↑ 74 %	Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den niedrigen Dosen von Ritonavir (entweder 100 oder 200 mg zweimal täglich) auf die AUCs von Nelfinavir und M8. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt.
Ritonavir 100 mg oder 200 mg zweimal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, abends verabreicht)	Ritonavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 39 % M8 Metabolit AUC ↑ 86 %	

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Indinavir 800 mg Einzeldosis (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich x 7 Tage)	Indinavir AUC ↑ 51 % Indinavir C _{max} ↔ Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Die Sicherheit der Kombination Indinavir + Nelfinavir ist nicht erwiesen.
Indinavir 800 mg alle 8 Std. x 7 Tage (Nelfinavir 750 mg Einzeldosis)	Indinavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 83 %	
Saquinavir 1200 mg Einzeldosis (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich x 4 Tage)	Saquinavir AUC ↑ 392 % Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	
Saquinavir 1200 mg dreimal täglich (Nelfinavir 750 mg Einzeldosis)	Saquinavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 30 %	
Amprenavir 800 mg dreimal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C _{min} ↑ 189 % Nelfinavir AUC ↔	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg einmal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Efavirenz AUC ↔ Nelfinavir AUC ↓ 20 %	Bei beiden Produkten ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Delavirdin 400 mg dreimal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Delavirdin AUC ↓ 31 % Nelfinavir AUC ↑ 107 %	Die Sicherheit dieser Kombination ist nicht belegt und wird daher nicht empfohlen.
Nevirapin		Bei gleichzeitiger Anwendung von Nevirapin und Nelfinavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Antinfektiva</i>		
Rifabutin 300 mg einmal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Rifabutin AUC ↑ 207 % Nelfinavir AUC ↓ 32 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir 750 mg dreimal täglich oder 1250 mg zweimal täglich und Rifabutin ist eine Dosisreduktion von Rifabutin auf 150 mg einmal täglich erforderlich.
Rifabutin 150 mg einmal täglich (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich)	Rifabutin AUC ↑ 83 % Nelfinavir AUC ↓ 23 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir 750 mg dreimal täglich oder 1250 mg zweimal täglich und Rifabutin ist eine Dosisreduktion von Rifabutin auf 150 mg einmal täglich erforderlich.
Rifampicin 600 mg einmal täglich x 7 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. x 5 - 6 Tage)	Rifampicin-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↓ 82 %	Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Ketoconazol	Ketoconazol-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 35 %	Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir und einem starken CYP3A-Inhibitor (Ketoconazol) führte zu einer 35%igen Zunahme der Nelfinavir-Plasma-AUC. Die Veränderungen der Nelfinavir-Konzentrationen werden als klinisch nicht signifikant erachtet. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol und Nelfinavir keine Dosisanpassung erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
17 α -Ethinylestradiol 35 μ g einmal täglich x 15 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. x 7 Tage)	Ethinylestradiol AUC ↓ 47 % Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol sollten nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. Alternative empfängnisverhütende Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden.
Norethindron 0,4 mg einmal täglich x 15 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. x 7 Tage)	Norethindron AUC ↓ 18 % Nelfinavir-Konzentrationen nicht gemessen	Kontrazeptiva mit Norethindron sollten nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden. Alternative empfängnisverhütende Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden.
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
		Da erhöhte Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktasehemmern eine Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse verursachen können, wird die Kombination dieser Arzneimittel mit Nelfinavir nicht empfohlen.
Simvastatin 20 mg einmal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ Konzentrationen nicht gemessen	Die Kombination von Simvastatin mit Nelfinavir wird nicht empfohlen.
Lovastatin	Keine Daten verfügbar: werden ähnlich erwartet wie bei Simvastatin	Die Kombination von Lovastatin mit Nelfinavir wird nicht empfohlen.
Atorvastatin 10 mg einmal täglich (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich)	Atorvastatin AUC ↑ 74 % Nelfinavir AUC Konzentrationen nicht gemessen	Atorvastatin ist für den Metabolismus weniger abhängig von CYP3A4. Wenn Atorvastatin zusammen mit Nelfinavir eingenommen wird, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin angewendet werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Pravastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin		Der Metabolismus von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht von CYP3A4 abhängig und es sind keine Interaktionen mit Nelfinavir zu erwarten. Ist eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern zusammen mit Nelfinavir angezeigt, dann wird eine Kombination mit Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen. Rosuvastatin kann gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden, die Patienten sollten jedoch überwacht werden.
Antikonvulsiva		
Phenytoin 300 mg einmal täglich x 7 Tage (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich x 14 Tage)	Phenytoin AUC ↓ 29 % Freies Phenytoin ↓ 28 %	Eine Dosisanpassung von Nelfinavir wird nicht empfohlen. Nelfinavir kann zu einem Abfall der Phenytoin-AUC führen; deshalb sollten die Phenytoin-Konzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir überwacht werden.
Protonenpumpeninhibitoren		
Omeprazol 20 mg zweimal täglich x 4 Tage, verabreicht 30 Minuten vor der Nelfinavir-Gabe (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich x 4 Tage)	Omeprazol-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↓ 36 % Nelfinavir C _{max} ↓ 37 % Nelfinavir C _{min} ↓ 39 % M8 Metabolit AUC ↓ 92 % M8 Metabolit C _{max} ↓ 89 % M8 Metabolit C _{min} ↓ 75 %	Omeprazol sollte nicht gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden. Die Resorption von Nelfinavir könnte ungeachtet der Ursache bei erhöhtem pH-Wert der Magensäure reduziert sein. Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir und Omeprazol kann zu einem Verlust des virologischen Ansprechens führen und deshalb ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. Vorsicht ist geboten, wenn Nelfinavir gleichzeitig mit anderen Protonenpumpeninhibitoren angewendet wird.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
<i>Sedativa/Anxiolytika</i>		
Midazolam	Es sind keine Wechselwirkungsstudien zur gleichzeitigen Anwendung von Nelfinavir und Benzodiazepinen durchgeführt worden.	Midazolam wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Nelfinavir könnte einen beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins verursachen. Basierend auf Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden bei oral angewendetem Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. Deshalb darf Nelfinavir nicht gleichzeitig mit oralem Midazolam angewendet werden. Wenn Nelfinavir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder einer ähnlichen Einrichtung erfolgen, in der eine enge klinische Überwachung und ein geeignetes medizinisches Management im Fall respiratorischer Depressionen und/oder verlängerter Sedierung gesichert ist. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Einzeldosis von Midazolam angewendet wird.
<i>H1-Rezeptor-Antagonisten, 5-HT-Agonisten</i>		
Terfenadin, Astemizol, Cisaprid	Nelfinavir erhöht die Plasmakonzentrationen von Terfenadin. Ähnliche Interaktionen sind mit Astemizol und Cisaprid wahrscheinlich.	Nelfinavir darf wegen des Potenzials für schwere und/oder lebensbedrohliche kardiale Arrhythmien nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden.
<i>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Bosentan	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Bosentan erhöhen.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir sollte der Patient hinsichtlich der Verträglichkeit von Bosentan überwacht werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Analgetika		
Methadon 80 mg ± 21 mg einmal täglich > 1 Monat (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich x 8 Tage)	Methadon AUC ↓ 47 %	In dieser Studie zeigte keiner der Patienten Entzugserscheinungen. Durch die pharmakokinetischen Veränderungen sollte jedoch erwartet werden, dass einige Patienten, die diese Kombination erhalten, Entzugserscheinungen zeigen und deshalb eine steigende Anpassung der Methadon Dosis erforderlich ist. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nelfinavir kann die AUC von Methadon abfallen; deshalb kann bei gleichzeitiger Gabe eine steigende Anpassung der Methadon Dosis notwendig sein.
Inhalierete/Nasale Steroide		
Fluticason	↑ Fluticason	Die gleichzeitige Anwendung von Fluticasonpropionat und VIRACEPT kann die Plasmakonzentration von Fluticasonpropionat erhöhen. Diese Kombination ist mit Vorsicht anzuwenden. Ziehen Sie besonders bei Langzeitanwendung Alternativen zu Fluticasonpropionat in Betracht, die nicht von CYP3A4 metabolisiert werden, wie z.B. Beclometason.
Antidepressiva		
Trazodon	↑ Trazodon	Die gleichzeitige Einnahme von Trazodon und VIRACEPT kann die Plasmakonzentration von Trazodon erhöhen. Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und eine niedrigere Dosis von Trazodon sollte in Betracht gezogen werden.
PDE-5 Inhibitoren zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)		
Tadalafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Tadalafil erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und VIRACEPT wird nicht empfohlen.
Sildenafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und VIRACEPT ist kontraindiziert (siehe Kontraindikationen).
PDE-5 Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED)		
Tadalafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Tadalafil erhöhen.	Bei der Anwendung sollte eine engmaschigere Überwachung auf Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Tadalafil-Exposition assoziiert sind, erfolgen.

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Sildenafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil erhöhen.	Eine Initialdosis von 25 mg Sildenafil in 48 Stunden sollte nicht überschritten werden. Bei der Anwendung sollte eine engmaschigere Überwachung auf Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Sildenafil-Exposition assoziiert sind, erfolgen.
Vardenafil	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Vardenafil erhöhen.	Bei der Anwendung sollte eine engmaschigere Überwachung auf Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Vardenafil-Exposition assoziiert sind, erfolgen
Zubereitung gegen Gicht		
Colchicin	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Nelfinavir kann die Plasmakonzentration von Colchicin erhöhen.	Wenn bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion eine Behandlung mit Nelfinavir notwendig ist, wird eine Reduzierung der Colchicin-Dosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen. Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollten Colchicin und Nelfinavir nicht gleichzeitig anwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut	Die Plasmakonzentrationen von Nelfinavir können bei gleichzeitiger Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, reduziert sein. Dies ist bedingt durch die Induktion der Enzyme des Arzneimittelmetabolismus und/oder von Transportproteinen durch Johanniskraut.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen daher nicht gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut nimmt, ist die Einnahme von Johanniskraut zu beenden und die Viruslast sowie, wenn möglich, die Nelfinavir-Spiegel zu überprüfen. Die Nelfinavir-Konzentration kann sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird, und eine Anpassung der Dosierung von Nelfinavir kann notwendig sein. Der Induktionseffekt von Johanniskraut kann für mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung andauern.

↑ Indiziert eine Zunahme, ↓ indiziert eine Abnahme, ↔ indiziert eine minimale Änderung (< 10 %).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten wurden mit einer systemischen Exposition, die mit der unter der klinischen Dosis vergleichbar ist, keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen beobachtet. Klinische Erfahrungen mit Schwangeren sind begrenzt. VIRACEPT soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

HIV-infizierten Frauen wird empfohlen, ihre Kinder unter keinen Umständen zu stillen, um eine HIV-Übertragung zu vermeiden. Studien an laktierenden Ratten haben gezeigt, dass Nelfinavir in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Angaben darüber vor, ob Nelfinavir in die humane Muttermilch übertritt. Mütter sind anzuweisen, das Stillen abzubrechen, wenn sie mit VIRACEPT behandelt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VIRACEPT hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit der VIRACEPT 250 mg Tablette wurde in kontrollierten klinischen Studien mit über 1300 Patienten untersucht. Die Mehrzahl der Patienten in diesen Studien erhielt entweder 750 mg dreimal täglich, entweder allein oder in Kombination mit Nukleosid-Analoga, oder 1250 mg zweimal täglich in Kombination mit Nukleosid-Analoga. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse mit zumindest einem möglichen Zusammenhang mit Nelfinavir (Nebenwirkungen) waren: Diarrhö, Übelkeit und Hautausschlag. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Nelfinavir

Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Tabelle enthält ebenso klinisch bedeutsame Laborwertveränderungen, die unter Nelfinavir (nach 48 Wochen) beobachtet wurden.

Tabelle 2: Häufigkeiten der Nebenwirkungen und klinisch bedeutsame Laborwertveränderungen aus Phase II und Phase III Studien (sehr häufig ≥ 10 %; häufig ≥ 1 %, < 10 %)

Organsystem Häufigkeit	Nebenwirkungen	
	Grad 3&4	Alle Grade
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Sehr häufig		Diarrhö
Häufig		Übelkeit, Flatulenz
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Häufig		Hautausschlag
<i>Untersuchungen</i>		
Häufig		Erhöhte Alaninaminotransferase (ALAT), erhöhte Aspartataminotransferase (ASAT), Neutropenie, erhöhte Blutkreatininphosphokinase (CPK), Abnahme der Neutrophilenzahl

Kinder und Neugeborene:

Insgesamt erhielten ungefähr 400 Patienten in pädiatrischen Behandlungsstudien (Studie 524, 556, PACTG 377/725 und PENTA-7) Nelfinavir über einen Zeitraum von bis zu 96 Wochen. Das Nebenwirkungsprofil, welches in den pädiatrischen Studien beobachtet wurde, war ähnlich dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen. Diarrhö war die bei Kindern am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Neutropenie/Leukopenie war die am häufigsten beobachtete Laboranomalie. Während dieser Studien brachen weniger als 13 % aller Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Erfahrungen mit Nelfinavir nach Markteinführung:

Schwerwiegende und nicht schwerwiegende Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach Markteinführung (in denen Nelfinavir als einziger Proteaseinhibitor oder in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Therapie eingenommen wurde), die nicht vorher schon im Abschnitt 4.8 aufgeführt sind und für die ein Kausalzusammenhang mit Nelfinavir nicht ausgeschlossen werden

kann, sind nachfolgend zusammengefasst. Da diese Daten aus dem Spontanmeldesystem stammen, sind die Häufigkeitsangaben nicht bestätigt.

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Bronchospasmus, Fieber, Juckreiz, Gesichtsoedem und makulopapulärer Ausschlag oder bullöse Dermatitis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich – selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (erworbene Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und facialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellem und viszeralem Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Lipohypertrophie, Stiernacken).

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Erstmaliges Auftreten eines Diabetes mellitus oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): Erbrechen, Pankreatitis/erhöhte Amylase-Werte im Blut.

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Aufblähung des Abdomens.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Hepatitis, erhöhte Leberenzymwerte und Gelbsucht bei Anwendung von Nelfinavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen:

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Erhöhung der CPK-Werte, Myalgie, Myositis und Rhabdomyolyse wurden für PIs, insbesondere bei Kombination mit Nukleosidanaloga, berichtet.

Gefäßerkrankungen:

Selten ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Vermehrte spontane Hämorrhagien bei Patienten mit Hämophilie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten ($\leq 0,01\%$), einschließlich Einzelfälle: Erythema multiforme.

Pädiatrische Patienten:

Zusätzliche Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung berichtet worden und nachstehend aufgelistet. Da diese Angaben von einem Spontanmeldesystem stammen, ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen unbekannt: Hypertriglyzeridämie, Anämie, erhöhte Milchsäure im Blut und Pneumonie.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselstörungen assoziiert, wie erhöhte Triglyzeride im Blut, erhöhtes Cholesterin im Blut, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktazidämie. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit akuten Überdosierungen von VIRACEPT beim Menschen vor. Im Falle einer Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot für Nelfinavir. Falls erforderlich,

sollte die Elimination von nicht resorbiertem Nelfinavir durch Erbrechen oder Magenspülung vorgenommen werden. Aktivkohle kann ebenfalls zur Entfernung von nicht resorbiertem Nelfinavir gegeben werden. Da Nelfinavir zu einem hohen Anteil proteingebunden ist, kann es durch Dialyse nicht in nennenswerten Mengen aus dem Blut entfernt werden.

Überdosierungen von Nelfinavir könnten theoretisch mit einer Verlängerung des QT-Intervalls beim EKG einhergehen (siehe auch Abschnitt 5.3). Deshalb muss eine Überwachung bei überdosierten Patienten gewährleistet sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05A E04.

Wirkungsmechanismus: In HIV-infizierten Zellen wird die HIV-Protease für die proteolytische Spaltung viraler Polyprotein-Vorstufen zu voll ausgebildeten Viruspartikeln benötigt. Diese Spaltung der viralen Polyproteine ist der entscheidende Schritt für die Reifung des infektiösen Virus. Nelfinavir bindet reversibel an das aktive Zentrum der HIV-Protease und verhindert auf diese Weise die Spaltung der Polyproteine, was zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel führt.

Antivirale Aktivität in vitro: Die antivirale Aktivität von Nelfinavir *in vitro* wurde sowohl bei akuten als auch bei chronischen HIV-Infektionen in lymphoblastoiden Zelllinien, peripheren Blutlymphozyten und Monozyten/Makrophagen nachgewiesen. Nelfinavir erwies sich gegen ein breites Spektrum von Laborerregersstämmen und klinischen Isolaten von HIV-1 und des HIV-2-Stammes ROD als wirksam. Die EC₉₅ (95 % Wirkkonzentration) von Nelfinavir lag zwischen 7 und 111 nM (im Mittel 58 nM). Nelfinavir zeigte als Bestandteil einer Kombination mit den Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Zidovudin (ZDV), Lamivudin (3TC), Didanosin (ddI), Zalcitabin (ddC) und Stavudin (d4T) additive bis synergistische Wirkungen gegen HIV, ohne dabei die Zytotoxizität zu verstärken.

Resistenzen: „Viral Escape“ von Nelfinavir kann über virale Proteasemutationen bei den Aminosäurepositionen 30, 88 und 90 auftreten.

In vitro: HIV-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Nelfinavir wurden *in vitro* selektiert. HIV-Isolate von ausgewählten Patienten, die mit Nelfinavir allein oder in Kombination mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren behandelt worden waren, wurden in klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 bis 82 Wochen auf phänotypische (n = 19) und genotypische (n = 195, von denen 157 auswertbar waren) Veränderungen überwacht. Bei > 10 % der Patienten mit auswertbaren Isolaten wurden eine oder mehrere virale Proteasemutationen bei den Aminosäuren-Positionen 30, 35, 36, 46, 71, 77 und 88 gefunden. Von 19 Patienten, bei denen phänotypische und genotypische Untersuchungen an klinischen Isolaten durchgeführt wurden, zeigten 9 Patienten eine reduzierte Empfindlichkeit (5- bis 93-fach) gegenüber Nelfinavir *in vitro*. Die Isolate aller 9 Patienten verfügten über eine oder mehrere Mutationen im viralen Protease-Gen. Die Aminosäure-Position 30 schien der häufigste Mutationsort zu sein.

Kreuzresistenz in vitro: HIV-Isolate von 5 Patienten während einer Nelfinavir-Therapie zeigten im Vergleich zu entsprechenden Ausgangsisolaten eine 5- bis 93-fache Verminderung der Nelfinavir-Empfindlichkeit *in vitro*, aber keine gleichzeitig einhergehende Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber Indinavir, Ritonavir, Saquinavir oder Amprenavir *in vitro*. Umgekehrt zeigten nach einer Ritonavir-Therapie 6 von 7 klinischen Isolaten neben einer verminderten Ritonavir-Empfindlichkeit (8- bis 113-fach) *in vitro* im Vergleich zum Ausgangswert auch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Nelfinavir *in vitro* (5- bis 40-fach). Ein HIV-Isolat von einem Patienten unter Saquinavir-Therapie zeigte eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Saquinavir (7-fach), aber keine gleichzeitig einhergehende, verminderte Empfindlichkeit gegenüber Nelfinavir. Kreuzresistenz zwischen Nelfinavir und Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ist wegen verschiedener Zielenzyme

unwahrscheinlich. Klinische Isolate (n = 5) mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin, Lamivudin oder Nevirapin bleiben gegenüber Nelfinavir *in vitro* vollkommen empfindlich.

In vivo: Die Gesamtinzidenz der D30N-Mutation in der viralen Protease der auswertbaren Isolate (n = 157) von Patienten, die Nelfinavir als Monotherapie oder in Kombination mit Zidovudin und Lamivudin oder Stavudin erhalten haben, betrug 54,8 %. Die Gesamtinzidenz anderer Mutationen, die mit primärer PI-Resistenz assoziiert war, betrug bei der L90M-Substitution 9,6 % wogegen Substitutionen bei den Positionen 48, 82 und 84 nicht beobachtet wurden.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Es hat sich gezeigt, dass die Monotherapie mit Nelfinavir oder die Behandlung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln die Viruslast reduziert und die CD4-Zellzahlen bei HIV-1-seropositiven Patienten erhöht. Die bei Nelfinavir-Monotherapie beobachteten Abnahmen der HIV-RNA waren weniger ausgeprägt und von kürzerer Dauer. In mehreren Studien mit HIV-1-infizierten Patienten wurde die Wirkung von Nelfinavir (allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) auf biologische Surrogatmarker des Krankheitsstadiums, CD4-Zellzahlen und virale RNA, untersucht.

Die Wirksamkeit der zweimal täglichen Gabe ist gegenüber der dreimal täglichen Gabe von VIRACEPT 250 mg Tabletten vorwiegend bei jenen Patienten untersucht worden, die nicht mit PIs vorbehandelt waren. In einer randomisierten, offenen Studie wurde die mit 1250 mg Nelfinavir zweimal täglich und mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich erreichte Suppression der HIV-RNA bei Patienten verglichen, die bezüglich PIs unvorbehandelt waren und zusätzlich Stavudin (30 - 40 mg zweimal täglich) und Lamivudin (150 mg zweimal täglich) erhielten.

Anteil der Patienten mit HIV-RNA-Werten unterhalb der Nachweisgrenze (sensitive und ultrasensitive Bestimmungsmethode) in der 48. Woche				
Bestimmungsmethode	Analyse	VIRACEPT zweimal täglich (%)	VIRACEPT dreimal täglich (%)	95 %-Konfidenzintervall
Sensitiv	Messwerte	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)
Ultrasensitiv	Messwerte	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 (Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben, werden statistisch als Patienten gewertet, bei denen die Therapie versagt hat.)

Bei zweimal täglicher Gabe wurden statistisch signifikant höhere maximale Plasmakonzentrationen von Nelfinavir erreicht als bei dreimal täglicher Gabe. Geringfügige, nicht statistisch signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich anderer pharmakokinetischer Kenngrößen beobachtet, ohne tendenziellen Vorteil eines Regimes gegenüber dem anderen. Obwohl die Studie 542 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Regimen hinsichtlich der Wirksamkeit bei einem vornehmlich antiretroviral unvorbehandelten Patientenkollektiv aufzeigte, ist die Bedeutung dieser Ergebnisse für antiretroviral vorbehandelte Patienten nicht bekannt.

In einer Studie an 297 HIV-1-seropositiven Patienten, die Zidovudin und Lamivudin plus Nelfinavir (in 2 verschiedenen Dosierungen) oder nur Zidovudin und Lamivudin erhielten, betrug die mittleren Ausgangswerte der CD4-Zellzahl 288 Zellen/mm³ und der Plasma-HIV-RNA 5,21 log₁₀ Kopien/ml (160 394 Kopien/ml). Die mittlere Abnahme der Plasma-HIV-RNA in der 24. Woche, bestimmt mit einer PCR-Methode (< 400 Kopien/ml), betrug 2,33 log₁₀ bei den Patienten unter Kombinationstherapie mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich im Vergleich zu 1,34 log₁₀ bei den Patienten, die ausschließlich mit Zidovudin und Lamivudin behandelt wurden. In der 24. Woche wiesen 81 % der mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich plus Zidovudin und Lamivudin behandelten Patienten Plasma-HIV-RNA-Werte unterhalb der Nachweisgrenze der Bestimmungsmethode (< 400 Kopien/ml) auf bzw. 8 % der ausschließlich mit Zidovudin und Lamivudin behandelten

Patienten. Die mittleren CD4-Zellzahlen waren in der 24. Woche um 150 Zellen/mm³ in den mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich plus Zidovudin und Lamivudin bzw. um 95 Zellen/mm³ in den mit Zidovudin und Lamivudin allein behandelten Gruppen angestiegen. In der 48. Woche blieben die Werte von ungefähr 75 % der mit 750 mg Nelfinavir dreimal täglich plus Zidovudin und Lamivudin behandelten Patienten unterhalb der Nachweisgrenze der Bestimmungsmethode (< 400 Kopien/ml); der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahlen betrug in dieser Patientengruppe 198 Zellen/mm³ in der 48. Woche.

Zwischen den Gruppen mit zweimal täglicher und dreimal täglicher Applikation wurden keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit beobachtet. Der Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen jeglicher Intensität auftraten, war in beiden Gruppen gleich, unabhängig von der Studienmedikation.

Die Plasmalevel bestimmter HIV-1-Proteaseinhibitoren, die vorwiegend von CYP3A4 metabolisiert werden, können bei gleichzeitiger Verabreichung von nieder dosiertem Ritonavir, welches ein Inhibitor dieses Metabolismus ist, ansteigen. Behandlungsmuster für einige Proteaseinhibitoren, die an dieser Interaktion beteiligt sind, benötigen die gleichzeitige Verabreichung von nieder dosiertem Ritonavir (boosting), um die Plasmaspiegel anzuheben und die antivirale Wirkung zu optimieren. Die Plasmaspiegel von Nelfinavir, die vorwiegend von CYP2C19 metabolisiert werden und nur teilweise von CYP3A4, werden durch die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir nicht bedeutend angehoben. Deshalb ist bei Nelfinavir keine gleichzeitige Anwendung von nieder dosiertem Ritonavir erforderlich. In zwei Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von ungeboostetem Nelfinavir mit Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitoren, jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verglichen.

Die Studie M98-863 ist eine randomisierte Doppelblindstudie mit 653 antiretroviral unbehandelten Patienten, bei denen Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg zweimal täglich, n = 326) verglichen mit Nelfinavir (750 mg dreimal täglich, n = 327) untersucht wurde, jeweils in Kombination mit Lamivudin (150 mg zweimal täglich) und Stavudin (40 mg zweimal täglich). Der mittlere Ausgangswert der HIV-1-RNA betrug 4,98 log₁₀ Kopien/ml und 5,01 log₁₀ Kopien/ml in der Nelfinavir- bzw. Lopinavir/Ritonavir-Behandlungsgruppe. Der mittlere Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 232 Zellen/mm³ in beiden Gruppen. In der 48. Woche betrug bei 63 % der Nelfinavir-Patienten und bei 75 % der Lopinavir/Ritonavir-Patienten die HIV-1-RNA < 400 Kopien/ml, wobei bei 52 % der Nelfinavir- und bei 67 % der Lopinavir/Ritonavir-Patienten die HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml betrug (intent to treat, Fehlen = Versagen). Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug in der 48. Woche 195 Zellen/mm³ und 207 Zellen/mm³ in der Nelfinavir- bzw. Lopinavir/Ritonavir-Gruppe. Während der gesamten 48 Therapiewochen hatte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten im Lopinavir/Ritonavir-Arm eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml im Vergleich zum Nelfinavir-Arm.

Die Studie APV30002 ist eine randomisierte offene Studie mit 649 antiretroviral unbehandelten Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, bei denen Fosamprenavir/Ritonavir (1400/200 mg einmal täglich, n = 322) verglichen mit Nelfinavir (1250 mg zweimal täglich, n = 327) untersucht wurde, jeweils in Kombination mit Lamivudin (150 mg zweimal täglich) und Abacavir (300 mg zweimal täglich). Der mittlere Ausgangswert der HIV-1-RNA betrug 4,8 log₁₀ Kopien/ml in beiden Behandlungsgruppen. Der mittlere Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 177 und 166 x 10⁶ Zellen/l in der Nelfinavir- bzw. der Fosamprenavir/Ritonavir-Gruppe. In der 48. Woche wurde die Nicht-Unterlegenheit bei 68 % der Patienten in der Gruppe, die mit Nelfinavir behandelt worden waren, gezeigt und bei 69 % der mit Fosamprenavir/Ritonavir behandelten Patienten betrug die HIV-1-RNA im Plasma < 400 Kopien/ml, während bei 53 % der Nelfinavir- und 55 % der Fosamprenavir/Ritonavir-Patienten die HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml betrug (intent to treat, Rückfall/Abbruch = Versagen). Der mittlere Anstieg der CD4+-Zellzahl vom Ausgangswert betrug über 48 Wochen 207 Zellen/mm³ und 203 Zellen/mm³ in der Nelfinavir- bzw. der Fosamprenavir/Ritonavir-Gruppe. Das virologische Versagen war in der Nelfinavir-Gruppe größer (17 %) als in der Fosamprenavir/Ritonavir-Gruppe (7 %). Die Resistenz gegenüber einer NRTI-Notfallbehandlung war unter Fosamprenavir/Ritonavir signifikant weniger häufig als unter Nelfinavir (13 % gegenüber 57 %; p < 0,001).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nelfinavir wurden bei gesunden Freiwilligen und bei HIV-infizierten Patienten untersucht. Zwischen den gesunden Probanden und den HIV-infizierten Patienten wurden keine wesentlichen Unterschiede beobachtet.

Resorption: Nach einmaliger oder mehrfacher oraler Verabreichung von 500 bis 750 mg (zwei bis drei 250-mg-Tabletten) zusammen mit Nahrung wurden die maximalen Nelfinavir-Plasmakonzentrationen typischerweise nach 2 bis 4 Stunden erreicht.

Nach mehrfacher Applikation von 750 mg alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 28 Tagen (Steady State) lagen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) im Durchschnitt zwischen 3 und 4 $\mu\text{g/ml}$. Die vor der Einnahme der nächsten Dosis bestimmten Plasmakonzentrationen (minimale Konzentrationen) lagen zwischen 1 und 3 $\mu\text{g/ml}$. Nach einmaliger Verabreichung wurde ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der Nelfinavir-Plasmakonzentrationen beobachtet. Nach mehrfacher Verabreichung wurde dies jedoch nicht beobachtet.

In einer pharmakokinetischen Studie mit HIV-positiven Patienten wurde die mehrfache Applikation von 1250 mg zweimal täglich mit der mehrfachen Applikation von 750 mg dreimal täglich über 28 Tage verglichen. Patienten, die VIRACEPT zweimal täglich erhielten ($n = 10$), erreichten maximale Plasmakonzentrationen von Nelfinavir von $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ sowie morgens minimale Plasmakonzentrationen von $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ bzw. abends minimale Plasmakonzentrationen von $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$. Patienten, die VIRACEPT dreimal täglich erhielten ($n = 11$), erreichten maximale Plasmakonzentrationen von Nelfinavir von $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ sowie morgens minimale Plasmakonzentrationen von $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ bzw. abends minimale Plasmakonzentrationen von $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$. Die Unterschiede zwischen morgendlicher und nachmittäglicher oder abendlicher minimaler Plasmakonzentration bei zweimal täglicher und dreimal täglicher Gabe wurden ebenfalls bei gesunden Freiwilligen beobachtet, bei denen die Applikation zu präzisen acht- bzw. zwölfstündigen Intervallen erfolgte.

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir ist bei zweimal täglicher Applikation und dreimal täglicher Applikation ähnlich. Bei Patienten betrug die AUC_{0-24} von Nelfinavir nach Verabreichung von 1250 mg zweimal täglich $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ($n = 10$) und nach Verabreichung von 750 mg dreimal täglich $43,68 \pm 17,8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ($n = 11$). Die minimale Arzneistoffexposition bleibt bei beiden Regimen über das gesamte Dosierungsintervall mindestens 20-fach höher als die mittlere IC_{95} . Die klinische Relevanz der Korrelation der *In-vitro*-Bestimmungen zur Wirksamkeit des Arzneimittels und dem klinischen Ergebnis wurde nicht untersucht. Nach Einzelgaben wurde ein überdosisproportionaler Anstieg der Nelfinavir-Plasmakonzentrationen beobachtet, jedoch nicht nach Mehrfachdosierungen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von VIRACEPT wurde nicht ermittelt.

Einfluss von Nahrung auf die orale Resorption:

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung erhöht die Nelfinavir-Exposition und senkt pharmakokinetische Variabilität von Nelfinavir im Vergleich zu einer Anwendung im Nüchternzustand. In einer Studie erhielten gesunde Freiwillige eine Einzeldosis von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) entweder im Nüchternzustand oder mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (3 Mahlzeiten mit verschiedenem Kalorien- und Fettgehalt). In einer zweiten Studie erhielten gesunde Freiwillige eine Einzeldosis von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) entweder im Nüchternzustand oder mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (2 Mahlzeiten mit unterschiedlichem Fettgehalt). Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind nachstehend zusammengefasst.

Anstieg von AUC, C_{max} und T_{max} von Nelfinavir nach der Gabe von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) mit Nahrungsaufnahme in Bezug auf die Anwendung im Nüchternzustand

Kalorienzahl	% Fett	Anzahl Probanden	AUC -facher Anstieg	C _{max} -facher Anstieg	Anstieg von T _{max} (h)
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

Anstieg von AUC, C_{max} und T_{max} von Nelfinavir nach der Gabe von 1250 mg VIRACEPT (5 x 250 mg Tabletten) mit Nahrungsaufnahme von unterschiedlichem Fettgehalt (20 % bzw. 50 %) in Bezug auf die Anwendung im Nüchternzustand

Kalorienzahl	% Fett	Anzahl Probanden	AUC -facher Anstieg	C _{max} -facher Anstieg	Anstieg von T _{max} (h)
500	20	n = 22	3,1	2,5	1,8
500	50	n = 22	5,1	3,8	2,1

Die Nelfinavir-Exposition steigt mit zunehmendem Kalorien- oder Fettgehalt der Mahlzeiten an, die gleichzeitig mit VIRACEPT eingenommen werden.

Verteilung: Nelfinavir ist im Serum in hohem Maße proteingebunden ($\geq 98\%$). Sowohl bei Tieren als auch bei Menschen beträgt das fiktive Verteilungsvolumen 2 - 7 l/kg, welches das Gesamtkörperwasser übersteigt und für eine umfangreiche Diffusion von Nelfinavir in das extravasale Gewebe spricht.

Metabolismus: *In-vitro*-Studien zeigten, dass mehrere Cytochrom-P450-Isoformen, einschließlich CYP3A, CYP2C19/C9 und CYP2D6, verantwortlich für den Nelfinavir-Metabolismus sind. Im Plasma wurden ein Haupt- und mehrere oxidierte Nebenmetaboliten gefunden. Der oxidierte Hauptmetabolit, M8 (*tert-butyl* Hydroxynelfinavir), besitzt *in vitro* eine antivirale Aktivität, die der der Muttersubstanz entspricht und seine Entstehung wird durch das polymorphe Cytochrom CYP2C19 katalysiert. Der weitere Abbau von M8 scheint von CYP3A4 katalysiert zu werden. Bei Personen mit normaler CYP2C19-Aktivität betragen die Plasmakonzentrationen dieses Metaboliten ungefähr 25 % der gesamten Nelfinavir-bezogenen Plasmakonzentration. Es ist zu erwarten, dass bei Patienten, die schlechte CYP2C19-Metabolisierer sind, oder bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP2C19-Inhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.5), die Nelfinavir-Plasmaspiegel ansteigen würden, während gleichzeitig Spiegel von *tert-butyl* Hydroxynelfinavir vernachlässigbar oder nicht messbar wären.

Elimination: Die näherungsweise Bestimmung der oralen Clearance nach Einzel- (24 - 33 l/h) und Mehrfachdosen (26 - 61 l/h) zeigt, dass Nelfinavir eine mittlere bis hohe hepatische Bioverfügbarkeit aufweist. Die terminale Halbwertszeit im Plasma betrug typischerweise 3,5 bis 5 Stunden. Der überwiegende Teil (87 %) einer oral verabreichten 750-mg-Dosis ¹⁴C-Nelfinavir wurde in den Faeces wiedergefunden. Die in den Faeces nachgewiesene Gesamt-Radioaktivität bestand aus Nelfinavir (22 %) und zahlreichen oxidierten Metaboliten (78 %). Nur 1 bis 2 % der Dosis wurde im Urin wiedergefunden, wobei unverändertes Nelfinavir den Hauptbestandteil darstellte.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen:

Kinder:

Bei Kindern im Alter zwischen 2 und 13 Jahren ist die Clearance von oral angewendetem Nelfinavir etwa zwei- bis dreimal höher als bei Erwachsenen, mit großer interindividueller Variabilität. Die Anwendung von VIRACEPT Pulver zum Einnehmen oder Tabletten in einer Dosis von ungefähr 25 - 30 mg/kg dreimal täglich zusammen mit Nahrung führt zu Steady-State-Plasmakonzentrationen, die mit denen vergleichbar sind, die bei erwachsenen Patienten nach dreimal täglicher Gabe von 750 mg erreicht werden.

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir ist in 5 Studien mit pädiatrischen Patienten von der Geburt bis zum Alter von 13 Jahren, die entweder dreimal oder zweimal täglich VIRACEPT zusammen mit Nahrung oder mit Mahlzeiten erhielten, untersucht worden. Die Dosierungen und die damit verbundenen AUC₂₄-Werte sind nachstehend zusammengefasst.

Zusammenfassung der Steady-State-AUC₂₄ von Nelfinavir in pädiatrischen Studien

Protokoll Nr.	Dosierungen ¹	N ²	Alter	Nahrungsaufnahme mit VIRACEPT	AUC ₂₄ (mg•h/l) Mittelwert ± SD
AG1343-524	20 (19 - 28) mg/kg dreimal täglich	14	2 - 13 Jahre	Pulver mit Milch, Babymilchnahrung, Pudding oder Wasser als Teil einer leichten Mahlzeit oder Tabletten mit einer leichten Mahlzeit eingenommen	56,1 ± 29,8
PACTG-725	55 (48 - 60) mg/kg zweimal täglich	6	3 - 11 Jahre	mit Nahrung	101,8 ± 56,1
PENTA 7	40 (34 - 43) mg/kg dreimal täglich	4	2 - 9 Monate	mit Milch	33,8 ± 8,9
PENTA 7	75 (55 - 83) mg/kg zweimal täglich	12	2 - 9 Monate	mit Milch	37,2 ± 19,2
PACTG-353	40 (14 - 56) mg/kg zweimal täglich	10	6 Wochen	Pulver mit Wasser, Milch, Babymilchnahrung, Babysojamilchnahrung, Sojamilch oder Nahrungsergänzungsmittel	44,1 ± 27,4
			1 Woche		45,8 ± 32,1

¹ Protokoll spezifizierte Dosis (tatsächlicher Dosierungsbereich)

² N: Anzahl der Probanden mit auswertbaren pharmakokinetischen Ergebnissen

C_{trough}-Werte sind in der Tabelle nicht dargestellt, da sie nicht von allen Studien verfügbar sind

Pharmakokinetische Daten sind auch für 86 Patienten (im Alter von 2 bis 12 Jahren) verfügbar, die in der Studie AG1343 - 556 VIRACEPT 25 - 35 mg/kg dreimal täglich erhielten. Die pharmakokinetischen Daten der Studie AG1343 - 556 waren variabler als die Daten anderer, in der pädiatrischen Population durchgeführten Studien; das 95 %-Konfidenzintervall der AUC₂₄ betrug 9 bis 121 mg•h/l.

Insgesamt ist die Anwendung von VIRACEPT in der pädiatrischen Population mit einer hohen Schwankung der Arzneistoffexposition verbunden. Der Grund für diese hohe Schwankung ist unbekannt, kann aber auf nicht zuverlässige Nahrungsaufnahme bei den pädiatrischen Patienten zurückzuführen sein.

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörungen:

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir nach Mehrfachgabe ist bei HIV-positiven Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht worden.

Die Pharmakokinetik von Nelfinavir wurde nach einer Einmalgabe von 750 mg bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und gesunden Freiwilligen untersucht. Im Vergleich zur Gruppe der gesunden Personen wurde bei der Gruppe der Patienten mit Funktionsstörungen (Child-Turcotte-Klassifikation A bis C) ein Anstieg der AUC von Nelfinavir um 49 % bis 69 % beobachtet.

Spezifische Dosierungsempfehlungen für Nelfinavir können aufgrund der Ergebnisse dieser Studie nicht gegeben werden.

Eine zweite Studie bewertete die Steady-State-Pharmakokinetik von Nelfinavir (1250 mg zweimal täglich für 2 Wochen) bei erwachsenen HIV-seronegativen Patienten mit leichter (Child-Pugh A; n = 6) oder mäßiger (Child-Pugh B; n = 6) Leberfunktionsstörung. Im Vergleich zu Kontrollpatienten mit normaler Leberfunktion waren die AUC und C_{\max} von Nelfinavir bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht signifikant unterschiedlich, bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung jedoch um 62 % bzw. 22 % erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In *In-vitro*-Studien wurden geklonte, humane kardiale Kaliumkanäle (hERG) durch hohe Konzentrationen von Nelfinavir und dessen aktiven Metaboliten M8 inhibiert. Die hERG-Kaliumkanäle wurden zu 20 % durch Nelfinavir und M8 inhibiert, bei Konzentrationen, die etwa 4- bis 5-fach bzw. 70-fach über dem durchschnittlichen freien therapeutischen Spiegel beim Menschen lagen. Im Gegensatz dazu wurden bei ähnlichen Dosen an Hunden oder an isoliertem kardialem Gewebe keine Effekte beobachtet, die auf eine Verlängerung des QT-Intervalls beim EKG hindeuten. Die klinische Relevanz dieser *In-vitro*-Daten ist unbekannt. Basierend auf Daten von Substanzen, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, könnte jedoch eine Blockierung der hERG-Kaliumkanäle von > 20 % klinisch relevant sein. Deshalb sollte die Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls bei Überdosierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Akute und chronische Toxizität: Studien zur oralen akuten und chronischen Toxizität wurden an Mäusen (500 mg/kg/Tag), Ratten (bis zu 1000 mg/kg/Tag) und Affen (bis zu 800 mg/kg/Tag) durchgeführt. Bei Ratten wurden Gewichtszunahmen der Leber und eine dosisabhängige Hypertrophie der Schilddrüsenfollikelzellen gefunden. Bei Affen wurden Gewichtsverlust und allgemeiner körperlicher Verfall mit Anzeichen allgemeiner Magen-Darm-Toxizität beobachtet.

Mutagenese: *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit und ohne metabolischer Aktivierung haben gezeigt, dass Nelfinavir keine mutagene oder genotoxische Aktivität hat.

Karzinogenese: Es wurden Zwei-Jahres-Kanzerogenitätsstudien mit oraler Gabe von Nelfinavirmesilat an Mäusen und Ratten durchgeführt. Bei Mäusen führte die Gabe von bis zu 1000 mg/kg/Tag zu keinerlei Hinweisen auf einen onkogenen Effekt. Bei Ratten führte die Gabe von 1000 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem erhöhten Auftreten von Adenomen und Karzinomen der Schilddrüsenfollikel. Die systemische Exposition lag um das Drei- bis Vierfache über derjenigen beim Menschen nach Gabe der therapeutischen Dosis. Die Gabe von 300 mg/kg/Tag führte zu einem erhöhten Auftreten von Adenomen der Schilddrüsenfollikel. Die chronische Gabe von Nelfinavir an Ratten führte zu Effekten vergleichbar einer mikrosomalen Enzyminduktion, die bei Ratten, aber nicht bei Menschen eine Neigung zu thyreoiden Neoplasmen erzeugt. Aufgrund der vorliegenden Beweise ist es unwahrscheinlich, dass Nelfinavir für den Menschen kanzerogen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Jede Tablette enthält die folgenden Bestandteile:

Tablettenkern:

Calciumtrimetasilikat

Crospovidon

Magnesiumstearat

Indigocarmin (E 132) als Pulver

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

VIRACEPT Filmtabletten sind in HDPE-Plastikflaschen, die mit einem kindersicheren Verschluss aus HDPE und einer Verbundscheibe aus Polyethylen ausgestattet sind, mit entweder 270 oder 300 Filmtabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Januar 1998
Datum der letzten Verlängerung: 23. Januar 2008

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE)
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
(SIND)**

- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

VIRACEPT 50 mg/g Pulver zum Einnehmen:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

VIRACEPT 250 mg Filmtabletten:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

In der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 1 vom 30. Juli 2007 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

PSUR: Inhaber der Herstellungserlaubnis werden jährliche PSURs einreichen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viracept 50 mg/g Pulver zum Einnehmen
Nelfinavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 144 g Pulver zum Einnehmen. Ein Gramm Pulver zum Einnehmen enthält Nelfinavirmesilat, das 50 mg Nelfinavir entspricht.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem den Süßstoff Aspartam (E 951), Sucrosemonopalmitat, Kalium, natürliche und künstliche Aromastoffe sowie weitere Bestandteile. Zur weiteren Information Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

144 g Pulver zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Pulver zum Einnehmen nicht in der Flasche auflösen

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern
Im Originalbehältnis aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/054/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

viracept 50 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viracept 50 mg/g Pulver zum Einnehmen
Nelfinavir

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Gramm Pulver zum Einnehmen enthält 50 mg Nelfinavir (als Mesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem den Süßstoff Aspartam (E 951), Sucrosemonopalmitat, Kalium.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

144 g

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Pulver zum Einnehmen nicht in der Flasche auflösen

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern
Im Originalbehältnis aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<Logo>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/054/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viracept 250 mg Filmtabletten
Nelfinavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 292,25 mg Nelfinavirmesilat entsprechend 250 mg Nelfinavir als freie Base.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem den Farbstoff Indigocarmin (E 132) und weitere Bestandteile.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

270 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern
Im Originalbehältnis aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/054/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

viracept 250 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viracept 250 mg Filmtabletten
Nelfinavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 250 mg Nelfinavir (als Mesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

270 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern

Im Originalbehältnis aufbewahren

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<Logo>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/054/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viracept 250 mg Filmtabletten
Nelfinavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 292,25 mg Nelfinavirmesilat entsprechend 250 mg Nelfinavir als freie Base.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem den Farbstoff Indigocarmin (E 132) und weitere Bestandteile.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

300 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern

Im Originalbehältnis aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/054/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

viracept 250 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viracept 250 mg Filmtabletten
Nelfinavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 250 mg Nelfinavir (als Mesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

300 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern
Im Originalbehältnis aufbewahren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

<Logo>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/054/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

VIRACEPT 50 mg/g Pulver zum Einnehmen Nelfinavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viracept und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Viracept beachten?
3. Wie ist Viracept einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viracept aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRACEPT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Was ist Viracept

Viracept enthält einen Wirkstoff namens Nelfinavir, dies ist ein „Protease-Inhibitor“. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „antiretrovirale“ Arzneimittel genannt werden.

Wofür wird Viracept angewendet

Viracept wird mit anderen „antiretroviralen“ Arzneimitteln angewendet, um

- gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) zu wirken; dabei wird die Anzahl der HIV-Partikel in Ihrem Blut vermindert.
- die Anzahl einiger Zellen in Ihrem Blut zu erhöhen, die helfen, gegen die Infektion zu kämpfen. Diese Zellen bezeichnet man als weiße CD4-Blutzellen. Diese Zellen sind speziell bei einer HIV-Infektion reduziert, was zu einem erhöhten Risiko für viele Arten von Infektionen führen kann.

Viracept führt nicht zur Heilung einer HIV-Infektion. Sie können weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen infolge Ihrer HIV-Erkrankung bekommen. Eine Behandlung mit Viracept verhindert nicht die Übertragung des HI-Virus auf andere durch Blut- oder Sexualkontakt. Deshalb müssen Sie auch während der Einnahme von Viracept geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine Übertragung des Virus auf andere zu vermeiden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON VIRACEPT BEACHTEN?

Viracept darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Nelfinavir oder einen der sonstigen Bestandteile sind (siehe Abschnitt 6 „Weitere Informationen“).
- wenn Sie eines der Arzneimittel einnehmen, die im Abschnitt 2 „Bei Einnahme von Viracept mit anderen Arzneimitteln“ und „Nehmen Sie Viracept nicht ein“ aufgelistet sind.

Nehmen Sie Viracept nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Viracept ist erforderlich

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen,

- wenn Sie Probleme mit der Niere haben.
- wenn Sie an hohem Blutzucker leiden (Diabetes).
- wenn Sie eine seltene Blutkrankheit haben, die in ihrer Familie vererbt wird (sogenannte „Hämophilie“).
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die durch Hepatitis B oder C verursacht wird. Ihr Arzt wird gegebenenfalls regelmäßig Bluttests bei Ihnen durchführen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen.

Patienten mit Lebererkrankungen

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit antiretroviralen Mitteln behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise tödliche Nebenwirkungen an der Leber. Dies kann Bluttests zur Kontrolle der Leberfunktion erforderlich machen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn in Ihrer Vorgeschichte Lebererkrankungen aufgetreten sind.

Körperfett

Die antiretrovirale Kombinationstherapie kann eine Veränderung der Körperform aufgrund einer Fettumverteilung verursachen. Dies kann ein Verlust von Fett an den Beinen, Armen und im Gesicht bedeuten, eine Fettansammlung im Abdomen (Bauch) und anderen inneren Organen, Vergrößerung der Brüste und Fettansammlungen im Nacken („Stiernacken“). Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen der Körperfettverteilung bemerken.

Anzeichen von bereits früher aufgetretenen Infektionen

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Knochenerkrankungen (Osteonekrose)

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein erhöhter Body-Mass-Index (Verhältniszahl zur Beurteilung des Körpergewichts) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Viracept mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben. Dies schließt auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel ein, denn Viracept kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Auch können andere Arzneimittel die Wirkung von Viracept beeinflussen.

Nehmen Sie Viracept nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die Ergot enthalten, wie z.B. Cabergolin, Ergotamin oder Lisurid (gegen die Parkinson-Krankheit oder Migräne)
- Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (bei Depressionen oder zur Gemütsaufhellung)

- Rifampicin (bei Tuberkulose (TB))
- Terfenadin oder Astemizol (bei Allergien)
- Pimozid (bei psychiatrischen Problemen)
- Amiodaron oder Chinidin (bei Herzrhythmusstörungen)
- Phenobarbital oder Carbamazepin (bei Anfällen oder Epilepsie)
- Triazolam oder oral eingenommenes Midazolam (bei Angstgefühlen oder Schlafstörungen)
- Cisaprid (bei Sodbrennen oder Verdauungsproblemen)
- Omeprazol (bei Magen- oder Darm-Geschwüren)
- Alfuzosin (bei gutartiger Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH))
- Sildenafil (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie, PAH))

Nehmen Sie Viracept nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Alle anderen Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion wie z.B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir und Delavirdin, Amprenavir, Efavirenz oder Nevirapin.
- Orale Kontrazeptiva (Antibabypille). Viracept kann die Wirkung der Antibabypille aufheben. Sie sollten daher andere Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (z.B. Kondome), während Sie Viracept einnehmen.
- Calciumkanalblocker wie z.B. Bepridil (bei Herzproblemen)
- Die Immunabwehr unterdrückende Arzneimittel wie Tacrolimus oder Ciclosporin
- Arzneimittel zur Reduktion der Magensäure, wie Lansoprazol
- Fluticason (bei Heuschnupfen)
- Phenytoin (bei Anfällen oder Epilepsie)
- Methadon (bei Drogenabhängigkeit)
- Sildenafil (bei Erektionsschwierigkeiten)
- Tadalafil (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie) oder bei Erektionsschwierigkeiten)
- Vardenafil (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie) oder bei Erektionsschwierigkeiten)
- Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (bei Pilzinfektionen)
- Rifabutin, Erythromycin oder Clarithromycin (bei bakteriellen Infektionen)
- Intravenös angewendetes Midazolam oder Diazepam (bei Angstgefühlen oder Schlafstörungen)
- Fluoxetin, Paroxetin, Imipramin, Amitriptylin oder Trazodon (bei Depressionen)
- Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin (zur Cholesterinsenkung im Blut)
- Salmeterol (bei Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD))
- Warfarin (zur Verminderung der Wahrscheinlichkeit einer Blutgerinnselbildung)
- Colchicin (bei Gichtanfällen oder Mittelmeerfieber)
- Bosentan (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie))

Falls Sie eines der oben genannten Arzneimittel anwenden oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen.

Bei Einnahme von Viracept zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Viracept zusammen mit einer Mahlzeit ein. Dies hilft Ihrem Körper, die volle Wirksamkeit Ihres Arzneimittels zu erhalten.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

- Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Viracept darüber, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden.
- Sie dürfen nicht stillen, während Sie Viracept einnehmen, da das HI-Virus auf das Baby übergehen kann.

- Viracept kann die Wirkung der Antibabypille aufheben. Sie sollten daher andere Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (z.B. Kondome), während Sie Viracept einnehmen.
- Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie irgendein Arzneimittel einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Viracept einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen hat.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Viracept

- Dieses Arzneimittel enthält Sucrose, eine bestimmte Art von Zucker. Wenn Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie einige Zucker nicht vertragen oder verdauen können (unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Jede Dosis enthält bis zu 5,9 mg Sucrose. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.
- Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie haben.
- Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen.

3. WIE IST VIRACEPT EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Viracept immer genau so ein wie es Ihr Arzt Ihnen gesagt hat. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die üblichen Dosierungen sind nachfolgend angegeben. Folgen Sie genau den Anweisungen, damit Sie den größtmöglichen Nutzen von Viracept haben.

Viracept Pulver ist für Patienten, die keine Tabletten einnehmen können. Viracept Tabletten werden im Allgemeinen für Erwachsene und ältere Kinder empfohlen. Jüngere Kinder, die in der Lage sind Tabletten einzunehmen, können Viracept Tabletten anstatt des Pulvers einnehmen. Wenn Sie die Tabletten anstatt des Pulvers einnehmen wollen, beachten Sie bitte die Gebrauchsanweisung von Viracept 250 mg Filmtabletten.

Wie wird Viracept zubereitet

Es befinden sich 2 Messlöffel in der Faltschachtel:

- 1 weißer 1-Gramm(1 g)-Messlöffel
- 1 blauer 5-Gramm(5 g)-Messlöffel

Messen Sie einen gestrichenen Messlöffel voll Pulver ab. Sie können den Griff des zweiten Messlöffels zum Abstreifen des überschüssigen Pulvers benutzen und Ihren Messlöffel damit glatt streichen (siehe nachstehende Abbildung).



- Sie können das Pulver mit einer kleinen Menge Wasser, Milch, Babymilchnahrung, Sojamilchnahrung, Sojamilch, Diätgetränken oder Pudding vermischen.
- Wenn Sie das Pulver mischen, es aber nicht sofort einnehmen, können Sie es bis zu 6 Stunden im Kühlschrank aufbewahren.

- Sie dürfen Viracept nicht mit Orangensaft, Apfelsaft oder anderen säurehaltigen Flüssigkeiten oder Nahrungsmitteln mischen. Dies kann zu einem bitteren Geschmack des Arzneimittels führen.
- Sie dürfen dem Pulver in der Originalflasche keine Flüssigkeit hinzufügen.

Einnahme des Arzneimittels

- **Nehmen Sie Viracept zusammen mit einer Mahlzeit ein. Dies hilft Ihrem Körper, die volle Wirksamkeit Ihres Arzneimittels zu erhalten.**
- Die gesamte Mischung muss jedesmal vollständig eingenommen werden. Damit wird sichergestellt, dass Sie die richtige Menge Ihres Arzneimittels erhalten.
- Nehmen Sie jeden Tag alle Dosen zur richtigen Zeiten ein. Dies erhöht die Wirksamkeit Ihres Arzneimittels.
- Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, ohne zuerst mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wieviel müssen Sie einnehmen

Erwachsene und Kinder über 13 Jahre

Viracept Pulver kann entweder zweimal täglich oder dreimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Nachfolgende Tabelle 1 zeigt das übliche Dosierungsschema.

Tabelle 1

Einzunehmende Dosis für Erwachsene und Kinder über 13 Jahre			
Anzahl der Einnahmen	Anzahl der Messlöffel		Gesamtmenge pro Einnahme (in Gramm)
	blauer Messlöffel (5 g)	weißer Messlöffel (1 g)	
zweimal täglich	5	-	25 g
dreimal täglich	3	-	15 g

Kinder zwischen 3 und 13 Jahren

Bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren hängt die empfohlene Dosis von Viracept Pulver vom Körpergewicht ab. Sie können Ihrem Kind das Arzneimittel entweder zwei- oder dreimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit verabreichen.

Die unterschiedlichen Möglichkeiten werden in folgenden separaten Tabellen gezeigt.

- **Tabelle 2:** Wenn Sie das Arzneimittel **zweimal täglich** verabreichen, geben Sie jedesmal 50 bis 55 mg Nelfinavir pro kg Körpergewicht.
- **Tabelle 3:** Wenn Sie das Arzneimittel **dreimal täglich** verabreichen, geben Sie jedesmal 25 bis 35 mg Nelfinavir pro kg Körpergewicht.

Tabelle 2

Zweimal täglich zu verabreichende Dosis an Kinder zwischen 3 und 13 Jahren			
Körpergewicht des Kindes	Anzahl der Messlöffel		Gesamtmenge pro Einnahme (in Gramm)
	blauer Messlöffel (5 g)	weißer Messlöffel (1 g)	
7,5 bis 8,5 kg	1	plus 3	8 g
8,5 bis 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 bis 12 kg	2	plus 2	12 g
12 bis 14 kg	2	plus 4	14 g
14 bis 16 kg	3	plus 1	16 g

Zweimal täglich zu verabreichende Dosis an Kinder zwischen 3 und 13 Jahren			
Körpergewicht des Kindes	Anzahl der Messlöffel		Gesamtmenge pro Einnahme (in Gramm)
	blauer Messlöffel (5 g)	weißer Messlöffel (1 g)	
16 bis 18 kg	3	plus 3	18 g
18 bis 22 kg	4	plus 1	21 g
über 22 kg	5	-	25 g

Tabelle 3

Dreimal täglich zu verabreichende Dosis an Kinder zwischen 3 und 13 Jahre			
Körpergewicht des Kindes	Anzahl der Messlöffel		Gesamtmenge pro Einnahme (in Gramm)
	blauer Messlöffel (5 g)	weißer Messlöffel (1 g)	
7,5 bis 8,5 kg	1		5 g
8,5 bis 10,5 kg	1	plus 1	6 g
10,5 bis 12 kg	1	plus 2	7 g
12 bis 14 kg	1	plus 3	8 g
14 bis 16 kg	2		10 g
16 bis 18 kg	2	plus 1	11 g
18 bis 22 kg	2	plus 3	13 g
über 22 kg	3		15 g

Wenn Sie eine größere Menge von Viracept eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Viracept einnehmen als Sie sollten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie Ihre Arzneimittelpackung mit. Unter anderem können sehr hohe Dosen von Viracept zu Problemen mit Ihrem Herzrhythmus führen.

Wenn Sie die Einnahme von Viracept vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie die vergessene Einnahme bemerken.

- Wenn es jedoch fast Zeit für die Einnahme Ihrer nächsten Dosis ist, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht mehr ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Viracept abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt zu sprechen. Nehmen Sie jeden Tag alle Dosen zur richtigen Zeiten ein. Dies erhöht die Wirksamkeit Ihres Arzneimittels.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viracept Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten.

Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie irgendeine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Überempfindlichkeitsreaktionen.** Anzeichen hierfür können Schwierigkeiten beim Atmen, Fieber, Juckreiz, Gesichtsschwellungen und Hautausschläge, die manchmal Blasen bilden, sein.
- **Vermehrte Blutungen, wenn Sie an Hämophilie leiden.** Wenn Sie an Hämophilie Typ A oder B leiden, können in seltenen Fällen vermehrt Blutungen auftreten.

- **Knochenerkrankungen (Osteonekrose).** Die Anzeichen sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln.
- **Infektion.** Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren.

Wenn Sie irgendeines der oben genannten Anzeichen bemerken, suchen Sie sofort Ihren Arzt auf.

Andere mögliche Nebenwirkungen, über die Sie mit Ihrem Arzt sprechen sollten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken oder Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Personen):

- Durchfall.

Häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Personen):

- Hautausschlag.
- Blähungen.
- Krankheitsgefühl.
- Niedrige Anzahl von bestimmten weißen Blutzellen, die Infektionen bekämpfen (Neutrophile).
- Anormale Ergebnisse bei Blutuntersuchungen, mit welchen die Funktion Ihrer Leber und Ihres Muskelgewebes gemessen werden.

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Personen):

- Erbrechen.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Ein Anzeichen hierfür können starke Schmerzen im Bauch, die in den Rücken ausstrahlen, sein.
- Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann zu Veränderungen der Körpergestalt aufgrund einer veränderten Fettverteilung führen. Dies kann Fettverlust an Beinen, Armen und im Gesicht, eine Fettzunahme in Bauch und anderen inneren Organen, eine Vergrößerung der Brüste und Fettansammlungen im Nacken („Stiernacken“) einschließen. Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt.

Selten (betrifft weniger als 1 von 1000 Personen):

- Gelbfärbung der Haut oder der Augen. Dies kann ein Zeichen eines Leberproblems sein, wie z.B. Hepatitis oder Gelbsucht.
- Eine schwere Form von Hautausschlag (Erythema multiforme).
- Geschwollener Bauch (Abdomen).
- Erhöhter Blutzucker (Diabetes) oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes.
- Es wurde selten über Schmerzen, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur berichtet, insbesondere unter antiretroviraler Behandlung mit Proteasehemmern zusammen mit Nucleosidanaloga. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend und verursachten einen Muskelabbau (Rhabdomyolyse).

Andere Nebenwirkungen, von denen auch berichtet wurde:

- Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann auch erhöhte Blutwerte für Milchsäure und Zucker, eine Hyperlipidämie (erhöhte Blutfettwerte) sowie eine Insulinresistenz verursachen.
- Niedrige Anzahl von roten Blutzellen (Anämie).
- Lungenerkrankung (Lungenentzündung).

- Fälle von Diabetes mellitus oder erhöhten Blutzuckerwerten sind bei Patienten berichtet worden, die mit diesem Arzneimittel oder mit einem anderen Proteasehemmer behandelt wurden.

Nebenwirkungen bei Kindern

Etwa 400 Kinder (von 0 bis 13 Jahren) erhielten Viracept in klinischen Studien. Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich denen bei Erwachsenen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Kindern ist Durchfall. Die Nebenwirkungen führten nur selten zum Abbruch der Behandlung mit Viracept.

5. WIE IST VIRACEPT AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.
- Nicht über 30 °C lagern.
- Im Originalbehältnis aufbewahren.
- Die gemischte Lösung kann bis zu 6 Stunden im Kühlschrank gelagert werden.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viracept enthält

- Der Wirkstoff in Viracept ist Nelfinavir. Jedes Gramm Pulver zum Einnehmen enthält genau soviel Nelfinavirmesilat, das 50 mg Nelfinavir ergibt.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose, Maltodextrin, Kaliummonohydrogenphosphat, Crospovidon, Methylhydroxypropylcellulose, Aspartam (E 951), Sucrosemonopalmitat sowie natürliche und künstliche Aromastoffe.

Wie Viracept aussieht und Inhalt der Packung

Viracept 50 mg/g Pulver zum Einnehmen ist ein weißes bis cremefarbiges Pulver. Es ist in Plastikflaschen mit einem kindersicheren Plastikverschluss erhältlich. Jede Flasche enthält 144 g Pulver und wird mit einem 1-g-Messlöffel (weiß) und einem 5-g-Messlöffel (blau) geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

VIRACEPT 250 mg Filmtabletten Nelfinavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Viracept und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Viracept beachten?
3. Wie ist Viracept einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Viracept aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VIRACEPT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Was ist Viracept

Viracept enthält einen Wirkstoff namens Nelfinavir, dies ist ein „Protease-Inhibitor“. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „antiretrovirale“ Arzneimittel genannt werden.

Wofür wird Viracept angewendet

Viracept wird mit anderen „antiretroviralen“ Arzneimitteln angewendet, um

- gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) zu wirken; dabei wird die Anzahl der HIV-Partikel in Ihrem Blut vermindert.
- die Anzahl einiger Zellen in Ihrem Blut zu erhöhen, die helfen, gegen die Infektion zu kämpfen. Diese Zellen bezeichnet man als weiße CD4-Blutzellen. Diese Zellen sind speziell bei einer HIV-Infektion reduziert, was zu einem erhöhten Risiko für viele Arten von Infektionen führen kann.

Viracept führt nicht zur Heilung einer HIV-Infektion. Sie können weiterhin Infektionen oder andere Erkrankungen infolge Ihrer HIV-Erkrankung bekommen. Eine Behandlung mit Viracept verhindert nicht die Übertragung des HI-Virus auf andere durch Blut- oder Sexualkontakt. Deshalb müssen Sie auch während der Einnahme von Viracept geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine Übertragung des Virus auf andere zu vermeiden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON VIRACEPT BEACHTEN?

Viracept darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Nelfinavir oder einen der sonstigen Bestandteile sind (siehe Abschnitt 6 „Weitere Informationen“).
- wenn Sie eines der Arzneimittel einnehmen, die im Abschnitt 2 „Bei Einnahme von Viracept mit anderen Arzneimitteln“ und „Nehmen Sie Viracept nicht ein“ aufgelistet sind.

Nehmen Sie Viracept nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Viracept ist erforderlich

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen,

- wenn Sie Probleme mit der Niere haben.
 - wenn Sie an hohem Blutzucker leiden (Diabetes).
 - wenn Sie eine seltene Blutkrankheit haben, die in ihrer Familie vererbt wird (sogenannte „Hämophilie“).
 - wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die durch Hepatitis B oder C verursacht wird. Ihr Arzt wird gegebenenfalls regelmäßig Bluttests bei Ihnen durchführen.
- Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen.

Patienten mit Lebererkrankungen

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit antiretroviralen Mitteln behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise tödliche Nebenwirkungen an der Leber. Dies kann Bluttests zur Kontrolle der Leberfunktion erforderlich machen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn in Ihrer Vorgeschichte Lebererkrankungen aufgetreten sind.

Körperfett

Die antiretrovirale Kombinationstherapie kann eine Veränderung der Körperform aufgrund einer Fettumverteilung verursachen. Dies kann ein Verlust von Fett an den Beinen, Armen und im Gesicht bedeuten, eine Fettansammlung im Abdomen (Bauch) und anderen inneren Organen, Vergrößerung der Brüste und Fettansammlungen im Nacken („Stiernacken“). Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen der Körperfettverteilung bemerken.

Anzeichen von bereits früher aufgetretenen Infektionen

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Knochenkrankungen (Osteonekrose)

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein erhöhter Body-Mass-Index (Verhältniszahl zur Beurteilung des Körpergewichts) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Viracept mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben. Dies schließt auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel ein, denn Viracept kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Auch können andere Arzneimittel die Wirkung von Viracept beeinflussen.

Nehmen Sie Viracept nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die Ergot enthalten, wie z.B. Cabergolin, Ergotamin oder Lisurid (gegen die Parkinson-Krankheit oder Migräne)

- Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten (bei Depressionen oder zur Gemütsaufhellung)
- Rifampicin (bei Tuberkulose (TB))
- Terfenadin oder Astemizol (bei Allergien)
- Pimozid (bei psychiatrischen Problemen)
- Amiodaron oder Chinidin (bei Herzrhythmusstörungen)
- Phenobarbital oder Carbamazepin (bei Anfällen oder Epilepsie)
- Triazolam oder oral eingenommenes Midazolam (bei Angstgefühlen oder Schlafstörungen)
- Cisaprid (bei Sodbrennen oder Verdauungsproblemen)
- Omeprazol (bei Magen- oder Darm-Geschwüren)
- Alfuzosin (bei gutartiger Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH))
- Sildenafil (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie, PAH))

Nehmen Sie Viracept nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Alle anderen Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion wie z.B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir und Delavirdin, Amprenavir, Efavirenz oder Nevirapin.
- Orale Kontrazeptiva (Antibabypille). Viracept kann die Wirkung der Antibabypille aufheben. Sie sollten daher andere Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (z.B. Kondome), während Sie Viracept einnehmen.
- Calciumkanalblocker wie z.B. Bepridil (bei Herzproblemen)
- Die Immunabwehr unterdrückende Arzneimittel wie Tacrolimus oder Ciclosporin
- Arzneimittel zur Reduktion der Magensäure, wie Lansoprazol
- Fluticason (bei Heuschnupfen)
- Phenytoin (bei Anfällen oder Epilepsie)
- Methadon (bei Drogenabhängigkeit)
- Sildenafil (bei Erektionsschwierigkeiten)
- Tadalafil (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie) oder bei Erektionsschwierigkeiten)
- Vardenafil (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie) oder bei Erektionsschwierigkeiten)
- Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (bei Pilzinfektionen)
- Rifabutin, Erythromycin oder Clarithromycin (bei bakteriellen Infektionen)
- Intravenös angewendetes Midazolam oder Diazepam (bei Angstgefühlen oder Schlafstörungen)
- Fluoxetin, Paroxetin, Imipramin, Amitriptylin oder Trazodon (bei Depressionen)
- Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin (zur Cholesterinsenkung im Blut)
- Salmeterol (bei Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD))
- Warfarin (zur Verminderung der Wahrscheinlichkeit einer Blutgerinnselbildung)
- Colchicin (bei Gichtanfällen oder Mittelmeerfieber)
- Bosentan (bei Lungengefäßhochdruck (pulmonale arterielle Hypertonie))

Falls Sie eines der oben genannten Arzneimittel anwenden oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Viracept einnehmen.

Bei Einnahme von Viracept zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Viracept zusammen mit einer Mahlzeit ein. Dies hilft Ihrem Körper, die volle Wirksamkeit Ihres Arzneimittels zu erhalten.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

- Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Viracept darüber, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden.

- Sie dürfen nicht stillen, während Sie Viracept einnehmen, da das HI-Virus auf das Baby übergehen kann.
- Viracept kann die Wirkung der Antibabypille aufheben. Sie sollten daher andere Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (z.B. Kondome), während Sie Viracept einnehmen.
- Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie irgendein Arzneimittel einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Viracept einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen hat.

3. WIE IST VIRACEPT EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Viracept immer genau so ein wie es Ihr Arzt Ihnen gesagt hat. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die üblichen Dosierungen sind nachfolgend angegeben. Folgen Sie genau den Anweisungen, damit Sie den größtmöglichen Nutzen von Viracept haben.

Sie sollten die Viracept Filmtabletten immer unzerkaut und zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. Für Erwachsene oder Kinder, die nicht in der Lage sind Tabletten einzunehmen, können die Tabletten in Wasser aufgelöst und folgendermaßen eingenommen werden:

- Legen Sie die Tabletten in ein Glas mit etwa 100 ml Wasser und rühren Sie mit einem Löffel um.
- Sobald die Tabletten aufgelöst sind, rühren Sie die trübe, bläuliche Flüssigkeit sorgfältig um und nehmen Sie sie sofort ein.
- Spülen Sie das Glas mit etwa 100 ml Wasser und nehmen Sie diese Lösung ebenfalls ein, um sicherzustellen, dass Sie die gesamte Dosis eingenommen haben.

Es wird nicht empfohlen saure Lebensmittel oder Saft (z.B. Orangensaft, Apfelsaft oder Apfelsaft) zusammen mit Viracept einzunehmen, da diese Kombination zu einem bitteren Geschmack führen kann.

Alternativ kann Viracept 50 mg/g Pulver zum Einnehmen anstatt der Tabletten eingenommen werden. Wenn Sie das Pulver anstatt der Tabletten einnehmen wollen, beachten Sie bitte die Gebrauchsanweisung von Viracept 50 mg/g Pulver zum Einnehmen.

Einnahme des Arzneimittels

- **Nehmen Sie Viracept zusammen mit einer Mahlzeit ein. Dies hilft Ihrem Körper, die volle Wirksamkeit Ihres Arzneimittels zu erhalten.**
- Nehmen Sie jeden Tag alle Dosen zur richtigen Zeiten ein. Dies erhöht die Wirksamkeit Ihres Arzneimittels.
- Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, ohne zuerst mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wieviel müssen Sie einnehmen

Erwachsene und Kinder über 13 Jahre

Viracept Tabletten können entweder zweimal täglich oder dreimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Nachfolgende Tabelle 1 zeigt das übliche Dosierungsschema.

Tabelle 1

Einzunehmende Dosis für Erwachsene und Kinder über 13 Jahre		
Anzahl der Einnahmen	Anzahl der Tabletten	Gesamtmenge pro Einnahme (in Milligramm)
zweimal täglich	5	1250 mg
dreimal täglich	3	750 mg

Kinder zwischen 3 und 13 Jahren

Bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren hängt die empfohlene Dosis von Viracept Tabletten vom Körpergewicht ab. Kontrollieren Sie genau, ob ihr Kind an Gewicht zunimmt. Damit können Sie sicherstellen, dass es die korrekte Tagesgesamtdosis einnimmt.

- Wenn Ihr Kind 18 kg oder mehr wiegt, können Sie ihm die Tabletten entweder zwei- oder dreimal täglich verabreichen.
- Wenn Ihr Kind 18 kg oder weniger wiegt, sollten Sie ihm die Tabletten dreimal täglich verabreichen.

Die unterschiedlichen Möglichkeiten werden in folgenden separaten Tabellen gezeigt.

- **Tabelle 2:** Wenn Sie das Arzneimittel **zweimal täglich** (bei Kindern die 18 kg oder mehr wiegen) verabreichen, geben Sie jedesmal 50 bis 55 mg Nelfinavir pro kg Körpergewicht.
- **Tabelle 3:** Wenn Sie das Arzneimittel **dreimal täglich** verabreichen, geben Sie jedesmal 25 bis 35 mg Nelfinavir pro kg Körpergewicht, **außer bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 10,5 – 12 kg, 12 – 14 kg und 18 – 22 kg.** Diese Kinder erhalten zu jeder Mahlzeit jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Tabletten. Die Tabelle zeigt außerdem die empfohlene, tägliche Gesamtanzahl der Viracept Tabletten die Kinder, auf Grundlage ihres Körpergewichts, erhalten.

Tabelle 2

Zweimal täglich zu verabreichende Dosis an Kinder zwischen 3 und 13 Jahren, die mehr als 18 kg wiegen	
Körpergewicht des Kindes	Anzahl der Filmtabletten
18 bis 22 kg	4
über 22 kg	5

Tabelle 3

Dreimal täglich zu verabreichende Dosis bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren, die mehr als 7,5 kg wiegen				
Körpergewicht Ihres Kindes	Empfohlene Anzahl der zu gebenden Tabletten zu jeder Mahlzeit			Gesamtanzahl der Tabletten pro Tag
	Anzahl der Tabletten zum Frühstück	Anzahl der Tabletten zum Mittagessen	Anzahl der Tabletten zum Abendessen	
7,5 bis 8,5 kg	1	1	1	3
8,5 bis 10,5 kg	1	1	1	3
10,5 bis 12 kg*	2	1	1	4
12 bis 14 kg*	2	1	2	5
14 bis 16 kg	2	2	2	6
16 bis 18 kg	2	2	2	6

Dreimal täglich zu verabreichende Dosis bei Kindern zwischen 3 und 13 Jahren, die mehr als 7,5 kg wiegen				
Körpergewicht Ihres Kindes	Empfohlene Anzahl der zu gebenden Tabletten zu jeder Mahlzeit			Gesamtanzahl der Tabletten pro Tag
	Anzahl der Tabletten zum Frühstück	Anzahl der Tabletten zum Mittagessen	Anzahl der Tabletten zum Abendessen	
18 bis 22 kg*	3	2	2	7
über 22 kg	3	3	3	9

***Kinder mit diesem Körpergewicht erhalten über den Tag verteilt jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Tabletten. Ihr Arzt sollte die Anzahl der HIV-Partikel und der CD4-Zellen (bestimmte weiße Blutzellen) im Blut Ihres Kindes überprüfen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel so gut wie möglich wirkt.**

Es ist sehr wichtig, dass zu jeder Mahlzeit die richtige Anzahl an Tabletten eingenommen wird. Sie sollten darauf achten, dass Ihr Kind zu jeder Mahlzeit die empfohlene Anzahl an Tabletten einnimmt, die für sein Gewicht angemessen ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Viracept eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Viracept einnehmen als Sie sollten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie Ihre Arzneimittelpackung mit. Unter anderem können sehr hohe Dosen von Viracept zu Problemen mit Ihrem Herzrhythmus führen.

Wenn Sie die Einnahme von Viracept vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie die vergessene Einnahme bemerken.

- Wenn es jedoch fast Zeit für die Einnahme Ihrer nächsten Dosis ist, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht mehr ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Viracept abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt zu sprechen. Nehmen Sie jeden Tag alle Dosen zur richtigen Zeiten ein. Dies erhöht die Wirksamkeit Ihres Arzneimittels.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Viracept Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten.

Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie irgendeine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Überempfindlichkeitsreaktionen.** Anzeichen hierfür können Schwierigkeiten beim Atmen, Fieber, Juckreiz, Gesichtsschwellungen und Hautausschläge, die manchmal Blasen bilden, sein.
- **Vermehrte Blutungen, wenn Sie an Hämophilie leiden.** Wenn Sie an Hämophilie Typ A oder B leiden, können in seltenen Fällen vermehrt Blutungen auftreten.
- **Knochenerkrankungen (Osteonekrose).** Die Anzeichen sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln.

- **Infektion.** Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren.

Wenn Sie irgendeines der oben genannten Anzeichen bemerken, suchen Sie sofort Ihren Arzt auf.

Andere mögliche Nebenwirkungen, über die Sie mit Ihrem Arzt sprechen sollten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken oder Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Personen):

- Durchfall.

Häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Personen):

- Hautausschlag.
- Blähungen.
- Krankheitsgefühl.
- Niedrige Anzahl von bestimmten weißen Blutzellen, die Infektionen bekämpfen (Neutrophile).
- Anormale Ergebnisse bei Blutuntersuchungen, mit welchen die Funktion Ihrer Leber und Ihres Muskelgewebes gemessen werden.

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Personen):

- Erbrechen.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Ein Anzeichen hierfür können starke Schmerzen im Bauch, die in den Rücken ausstrahlen, sein.
- Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann zu Veränderungen der Körpergestalt aufgrund einer veränderten Fettverteilung führen. Dies kann Fettverlust an Beinen, Armen und im Gesicht, eine Fettzunahme in Bauch und anderen inneren Organen, eine Vergrößerung der Brüste und Fettansammlungen im Nacken („Stiernacken“) einschließen. Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt.

Selten (betrifft weniger als 1 von 1000 Personen):

- Gelbfärbung der Haut oder der Augen. Dies kann ein Zeichen eines Leberproblems sein, wie z.B. Hepatitis oder Gelbsucht.
- Eine schwere Form von Hautausschlag (Erythema multiforme).
- Geschwollener Bauch (Abdomen).
- Erhöhter Blutzucker (Diabetes) oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes.
- Es wurde selten über Schmerzen, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur berichtet, insbesondere unter antiretroviraler Behandlung mit Proteasehemmern zusammen mit Nukleosidanaloga. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend und verursachten einen Muskelabbau (Rhabdomyolyse).

Andere Nebenwirkungen, von denen auch berichtet wurde:

- Eine antiretrovirale Kombinationstherapie kann auch erhöhte Blutwerte für Milchsäure und Zucker, eine Hyperlipidämie (erhöhte Blutfettwerte) sowie eine Insulinresistenz verursachen.
- Niedrige Anzahl von roten Blutzellen (Anämie).
- Lungenerkrankung (Lungenentzündung).
- Fälle von Diabetes mellitus oder erhöhten Blutzuckerwerten sind bei Patienten berichtet worden, die mit diesem Arzneimittel oder mit einem anderen Proteasehemmer behandelt wurden.

Nebenwirkungen bei Kindern

Etwa 400 Kinder (von 0 bis 13 Jahren) erhielten Viracept in klinischen Studien. Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich denen bei Erwachsenen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Kindern ist Durchfall. Die Nebenwirkungen führten nur selten zum Abbruch der Behandlung mit Viracept.

5. WIE IST VIRACEPT AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.
- Nicht über 30 °C lagern.
- Im Originalbehältnis aufbewahren.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Viracept enthält

- Der Wirkstoff in Viracept ist Nelfinavir. Jede Tablette enthält 250 mg Nelfinavir. • Die sonstigen Bestandteile sind: Calciumtrimetasilikat, Crospovidon, Magnesiumstearat, Indigocarmin (E 132) als Pulver sowie Hypromellose und Triacetin.

Wie Viracept aussieht und Inhalt der Packung

Viracept Filmtabletten sind in Plastikflaschen, die mit einem kindersicheren Plastikverschluss ausgestattet sind, erhältlich. Jede Flasche enthält entweder 270 oder 300 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.