

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIRACEPT 250 mg film-coated tablets
ВИРАСЕПТ 250 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

VIRACEPT 250 mg филмирани таблетки съдържа 292.25 mg nelfinavir mesylate, съответстващ на 250 mg nelfinavir (като свободна база).
За помощни съставки, вижте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

VIRACEPT е показан за антиретровирусно комбинирано лечение на заразени с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1) пациенти - възрастни, подрастващи и деца на възраст над 3 години.

При пациенти, лекувани вече с протеазни инхибитори, изборът на nelfinavir трябва да направи въз основа на данните за индивидуално изследване на вирусната резистентност и предишните лечения.

Вижте раздел 5.1. Фармакодинамични свойства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

VIRACEPT филмирани таблетки се прилагат перорално и трябва да се приемат едновременно с храна.

Пациенти над 13 години: препоръчаната доза VIRACEPT филмирани таблетки е 1250 mg (пет таблетки от 250 mg) два пъти дневно или 750 mg (три таблетки от 250 mg) три пъти дневно, перорално.

Ефективността на двукратното приложение е била оценявана в сравнение с трикратен режим, предимно при пациенти, нелекувани досега с протеазни инхибитори (вижте раздел 5.1, Фармакодинамични свойства).

Пациенти от 3 до 13 години: при деца препоръчителната начална доза е 50-55 mg/kg два пъти дневно или 25-30 mg/kg телесно тегло при схема на лечение с

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № АА 360/08.08.05	
679/26.07.05	<i>M. M. M.</i>



приложение три пъти дневно. При деца, които не могат да вземат таблетки, може да се приложи VIRACEPT прах за перорално приложение (вижте Кратка характеристика на VIRACEPT прах за перорално приложение).

Препоръчаната доза VIRACEPT филмирани таблетки, прилагана два пъти дневно при деца на възраст от 3 до 13 години е следната:

<u>Телесно тегло</u> (kg)	<u>Брой филмирани-таблетки</u> <u>Viracept 250 mg на доза*</u>
18 до < 22	4
≥ 22	5

Препоръчаната доза VIRACEPT филмирани таблетки, прилагана три пъти дневно при деца на възраст от 3 до 13 години е следната:

<u>Телесно тегло</u> (kg)	<u>Брой филмирани-таблетки</u> <u>Viracept 250 mg на доза*</u>
18 до < 23	2
≥ 23	3

*вижте Кратката характеристика на продукта на VIRACEPT прах за перорално приложение за пациенти с телесно тегло под 18 кг.

Лечението с VIRACEPT трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Бъбречно и чернодробно увреждане: за момента няма специфични данни за тези групи пациенти и поради това не могат да се направят специфични препоръки за дозиране. Nelfinavir основно се метаболизира и елиминира в черния дроб. Прилагането на VIRACEPT при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция трябва да става внимателно.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към nelfinavir или някоя от помощните съставки.

VIRACEPT е противопоказан при жени, които кърмят.

VIRACEPT не трябва да се прилага едновременно с лекарства с тясна терапевтична ширина и такива, които са субстрати на CYP3A4. При едновременното им приложение може да се развие конкурентно потискане на метаболизма на тези лекарствени продукти и да се създаде възможност за тежки и/или животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции като сърдечни аритмии (напр. terfenadin, astemizole, cisapride, amiodarone, quinidine, pimozide), удължено седирание или потискане на дишането (напр. triazolam, midazolam) или други нарушения (напр. производни на ерготамин).



VIRACEPT не трябва да се прилага с rifampicin. Rifampicin понижава стойността на AUC на nelfinavir в плазмата с 82%.

Вижте също раздел 4.5.

Пациентите на лечение с nelfinavir не трябва да използват продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от повишение на плазмените концентрации намаление на терапевтичния ефект на nelfinavir (вижте 4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

VIRACEPT трябва да се прилага внимателно при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. (виж Раздел 4.2.)

Безопасността и действието на nelfinavir при деца на възраст под 3 години не са установени.

Метаболизмът на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата simvastatin и lovastatin зависи в голяма степен от CYP3A4. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на VIRASEPT със simvastatin или lovastatin, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Трябва да се внимава също и когато VIRASEPT се прилага едновременно с atorvastatin, който се метаболизира в по-малка степен от CYP3A4. При това положение трябва да се помисли за намаление на дозата на atorvastatin. Ако е показано лечение с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, препоръчва се приложение на pravastatin или fluvastatin (виж раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Особено внимание е необходимо при предписване на sildenafil на пациенти, получаващи протеазни инхибитори, включително nelfinavir. Очаква се, че едновременното приложение на протеазен инхибитор със sildenafil ще повиши значително концентрацията на sildenafil и може да доведе до повишаване на нежеланите събития, свързани със sildenafil, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм (виж раздел 4.5.).

Има съобщения за отключване на захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. При някои от тези пациенти хипергликемията е тежка, а в някои случаи е съпътствана и с кетоацидоза. При много пациенти се срещат комплицирани състояния, налагащи лечение с лекарства, които са свързани с развитие на диабет или хипергликемия.

Има съобщения за засилено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при хемофилици тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти се прилага допълнително фактор VIII. В отговор на от половината от съобщенията лечението с протеазни инхибитори продължава или



се подновява, ако е било преустановено. Механизмът, който предизвиква появата на тази причинна връзка, не е известен. Пациентите с хемофилия трябва да знаят за възможността от засилване на кръвенето.

Комбинираната антиретровирусна терапия, включваща схеми с протеазен инхибитор, е свързана с преразпределение на мастната тъкан при някои пациенти. Протеазните инхибитори се свързват с метаболитни аномалии като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност и хипергликемия. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физикални данни за преразпределяне на мастната тъкан. Трябва да се прецени нуждата от количествено изследване на серумните липиди и кръвната захар. Механизмът на тези реакции, както и късните усложнения от тях, като например повишаване на риска от сърдечно-съдови заболявания, засега не е известен.

Пациентите трябва да са информирани, че VIRACEPT не лекува HIV инфекцията и че при тях може да продължат да се развиват други инфекции или заболявания, съпровождащи HIV инфекцията, и че няма данни VIRACEPT да понижава риска от предаване на HIV при полов контакт или по кръвен път.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Nelfinavir частично се метаболизира от цитохром P450 3A системата (CYP3A). Едновременното прилагане с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A или с потенциално токсични лекарства, които от своя страна се метаболизират от CYP3A, трябва да става внимателно. Според резултатите от проучванията *in vitro*, в терапевтични концентрации nelfinavir не би потиснал други цитохром P450 изоформи.

Други антиретровирусни средства:

Нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs):

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между nelfinavir и нуклеозидни аналози (по-специално zidovudine плюс lamivudine, stavudine и stavudine плюс didanosine). Понастоящем няма данни за неадекватна ефективност на zidovudine върху ЦНС, която би имала връзка с умереното намаление на плазмените нива на zidovudine при едновременно приложение с nelfinavir. Тъй като се препоръчва didanosine да се прилага на гладно, VIRASEPT трябва да се взема (с храна) 1 час след или повече от 2 часа преди didanosine.

Други протеазни инхибитори (PI):

Ritonavir: прилагането на единична доза 750 mg nelfinavir след 3 дози ritonavir 500 mg два пъти дневно води до повишаване на площта под кривата концентрация-време на nelfinavir (AUC) със 152% и до удължаване на елиминационния полуживот на nelfinavir със 156%. Прилагането на единична доза от 500 mg ritonavir след шест дози nelfinavir 750 mg три пъти дневно води



до минимално повишение (8%) на плазмената AUC на ritonavir. Безвредността на тази комбинация не е проучена.

Indinavir: прилагането на единична доза 750 mg nelfinavir след indinavir 800 mg през 8 часа в продължение на 7 дни води до повишаване на плазмената AUC на nelfinavir с 83% и до удължаване на елиминационния полуживот на nelfinavir с 22%. Прилагането на еднократна доза 800 mg indinavir след nelfinavir 750 mg три пъти дневно в продължение на 7 дни, води до повишаване на плазмената AUC на indinavir с 51%, с петкратно увеличение на най-ниските концентрации, измерени на 8 часа, но без повишаване на максималните концентрации. Безвредността на тази комбинация не е проучена.

Saquinavir меки желатинови капсули: прилагането на единична доза 750 mg nelfinavir след употреба на saquinavir меки желатинови капсули 1200 mg три пъти дневно в продължение на 4 дни води до повишаване на плазмената AUC на nelfinavir с 30%. Прилагането на еднократна доза 1200 mg saquinavir меки желатинови капсули след nelfinavir 750 mg три пъти дневно в продължение на 4 дни повишава плазмената AUC на saquinavir с 392%.

Amprenavir: едновременното прилагане на amprenavir с nelfinavir води до повишаване на плазмената AUC на amprenavir и увеличение на C_{min} на amprenavir със 189%. Не е необходимо коригиране на дозата на двата лекарствени продукта, когато nelfinavir се прилага в комбинация с amprenavir.

Ненуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs):

Efavirenz: Едновременното прилагане на efavirenz с повишава AUC на nelfinavir с 20% без промени в AUC на efavirenz. Не се налага корекция на дозата при едновременно прилагане на efavirenz и VIRASEPT.

Delavirdine: Едновременното прилагане на nelfinavir с delavirdine води до повишение на AUC на nelfinavir със 107% и намаление на AUC на delavirdine с 31%. Безвредността на тази лекарствена комбинация не е проучена и поради това тя не се препоръчва.

Nevirapine: Наличните данни не предполагат клинично значимо взаимодействие при едновременно прилагане на nelfinavir и nevirapine. Не се налага корекция на дозата при едновременно прилагане на nevirapine и VIRASEPT.

Метаболитни ензимни индуктори: rifampicin понижава плазмената AUC на nelfinavir с 82%. Други мощни индуктори на CYP3A (напр. phenobarbital, carbamazepine) също могат да понижат плазмените концентрации на nelfinavir. Ако лечението с тези лекарствени продукти е наложително в случай, че пациентът се лекува с VIRASEPT, лекарят трябва да прецени възможността от приемане на алтернативно средство.

Едновременното прилагане на nelfinavir 750 mg три пъти дневно и glibutin 300 mg веднъж дневно води до намаление на плазмената AUC на nelfinavir с 32% и



207% повишение на плазмената AUC на rifabutin (виж също раздел 4.4). Едновременното прилагане на nelfinavir 750 mg три пъти дневно и половината от стандартната доза rifabutin 150 mg веднъж дневно води до намаление на плазмената AUC на nelfinavir с 32% и повишение на плазмената AUC на rifabutin с 83%. Необходимо е намаление на дозата на rifabutin наполовина до 150 веднъж дневно, когато се прилага едновременно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно.

Едновременното прилагане на nelfinavir 1250 mg два пъти дневно и phenytoin 300 mg веднъж дневно не води до промени в концентрацията на nelfinavir. Стойностите на AUC на phenytoin и на свободния phenytoin обаче са били намалени с 29% и 28% съответно при едновременно прилагане с nelfinavir. Не се препоръчва коригиране на дозата на nelfinavir. Концентрациите на phenytoin трябва да се мониторируют по време на едновременно лечение с nelfinavir.

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*): Плазмените нива на nelfinavir може да се намалят при едновременна употреба на билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Това се дължи на индуциране на лекарство-метаболизиращи ензими и/или транспортни протеини от жълтия кантарион. Фитопродукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се прилагат едновременно с VIRACEPT. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре, да се проверят вирусните нива и по възможност нивата на nelfinavir. Нивата на nelfinavir може да се увеличат след спирането на жълтия кантарион, като може да се наложи коригиране на дозата на VIRACEPT. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да персистира в продължение на най-малко 2 седмици след преустановяване на лечението (виж раздел 4.3. Противопоказания).

Метаболитни ензимни инхибитори: едновременното прилагане на nelfinavir и мощния инхибитор на CYP3A ketoconazole води до увеличаване на AUC на nelfinavir с 35%. Тази промяна не се счита за клинично значима и не налага корекция на дозата при едновременно прилагане на ketoconazole и VIRACEPT. Въз основа на метаболитните профили не би следвало да се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с други специфични инхибитори на CYP3A (напр. fluconazole, itraconazole, clarithromycin, erythromycin); въпреки това вероятността от подобни реакции не може да бъде изключена.

Очаква се инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, като lovastatin и simvastatin, чийто метаболизъм в голяма степен зависи от CYP3A4, да имат подчертано повишени плазмени концентрации при едновременно приложение с VIRACEPT. Едновременното приложение на nelfinavir 1250 mg два пъти дневно и simvastatin 20 mg веднъж дневно увеличава плазмената AUC на simvastatin с 506%. Тъй като повишените концентрации на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата може да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинацията на тези лекарствени продукти с VIRACEPT не се препоръчва. Метаболизмът на atorvastatin зависи в по-малка степен от CYP3A4. Едновременното приложение на nelfinavir 1250 mg два пъти дневно и atorvastatin 10 mg веднъж дневно увеличава плазмената AUC на atorvastatin със 74%. Когато се прилага едновременно с VIRACEPT, трябва да се използва най-



ниската възможна доза на atorvastatin. Метаболизмът на pravastatin и fluvastatin не зависи от CYP3A4 и не се очакват взаимодействия с протеазните инхибитори. Ако е показано лечение с инхибитор на HMG-CoA редуктазата, се препоръчва употребата на pravastatin и fluvastatin.

Methadone: Едновременното приложение на nelfinavir 1250 mg два пъти дневно и methadone 80 +/-21 mg веднъж дневно при HIV-отрицателни пациенти на поддържаща терапия с methadone води до намаление на AUC на methadone с 47%. Нито един от индивидите, участвали в това изпитване, не е имал симптоми на отнемане. Поради фармакокинетичните промени обаче трябва да се очаква, че някои пациенти, които се лекуват с тази лекарствена комбинация, може да получат симптоми на отнемане и да се нуждаят от увеличение на дозата на methadone.

Други потенциални взаимодействия: nelfinavir повишава плазмените концентрации на terfenadine. Затова VIRACEPT не трябва да се прилага едновременно с terfenadine, тъй като съществува риск от тежки и/или животозастрашаващи сърдечни аритмии. Понеже подобно взаимодействие е възможно с astemizole и cisapride, VIRACEPT не трябва да бъде прилаган едновременно и с тези лекарства. Независимо че не са проведени специални проучвания, мощни седативни средства, метаболизирани от CYP3A, като triazolam или midazolam, не трябва да се приемат едновременно с VIRACEPT поради риск от възможно удължаване на седиране. При други съединения, които са субстрати на CYP3A (напр. калциеви антагонисти, включително bepridil, ерго-производни, включително ерготамин и дихидроерготамин, имunosупресори, включително tacrolimus и ciclosporin, sildenafil и pimoziide) едновременното прилагане с VIRACEPT може да повиши плазмените им концентрации. Поради това се налага пациентите да бъдат проследявани за токсични ефекти, свързани с тези лекарствени продукти.

Перорални контрацептиви: прилагането на 750 mg nelfinavir три пъти дневно и комбиниран перорален контрацептив, съдържащ 0.4 mg norethindrone и 35 µg 17-α-ethinyl estradiol в продължение на 7 дни, води до спадане с 47% на плазменото AUC на ethinyl estradiol и спадане на плазмената AUC на norethindrone с 18%. Следва да се обсъдят алтернативни контрацептивни мерки.

4.6. Бременност и кърмене

При провеждане на изпитванията за репродуктивна токсичност на продукта, при плъхове, приемали дози, осигуряващи серумни нива сравними с терапевтичните, не се наблюдават свързани с лечението нежелани реакции. Няма клиничен опит с бременни жени. Докато не се съберат допълнителни данни, VIRACEPT трябва да бъде прилаган по време на бременност само след внимателна преценка.

Препоръчва се заразени с HIV жени да не кърмят при никакви обстоятелства, за да се предотврати предаването на HIV. Проучванията при кърмещи плъхове показват, че nelfinavir се излъчва в кърмата. Няма данни дали nelfinavir



преминава в кърмата при хора. Майките следва да бъдат инструктирани да преустановят кърменето, ако приемат VIRACEPT.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

VIRACEPT не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

Безопасността на VIRACEPT е проучена при контролирани клинични изпитвания с над 1300 пациента. Повечето от пациентите в тези проучвания са получавали 750 mg три пъти дневно самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози, или 1250 mg два пъти дневно в комбинация с нуклеозидни аналози. Над 4000 пациента на възраст 13 и повече години включени в разширената програма за достъп, са получавали nelfinavir в дози 750 mg три пъти дневно. Повечето от нежеланите реакции са били леки. Най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти, лекувани с VIRACEPT, е диария.

По време на две двойно-слепи клинични изпитвания фаза III, умерените до тежки нежелани лекарствени реакции, съобщавани от изследователите като поне възможно свързани с VIRACEPT или с неизвестна връзка причинно-следствена връзка, наблюдавани при $\geq 2\%$ от пациентите, лекувани с nelfinavir 750 mg три пъти дневно (n=200) в комбинация с нуклеозидни аналози (за 24 седмици), включват: диария (25.9%), метеоризъм (2.5%), гадене (4.5%) и обрив (3.0%). Съществуват данни за безопасността на продукта при продължителност на приложението до 48 седмици върху 554 пациента в клинично изпитване, сравняващо 1250 mg nelfinavir два пъти дневно (n=344) със 750 mg nelfinavir три пъти дневно (n=210), всеки в комбинация с lamivudine и stavudine. Честотата на умерените до тежки нежелани лекарствени реакции, съобщавани от изследователите като поне възможно свързани с VIRACEPT или с неизвестна връзка причинно-следствена връзка, наблюдавани при $\geq 2\%$ от лекуваните пациенти е била подобна в двете групи на приложение (два пъти дневно и три пъти дневно): диария (21.2% срещу 18.2%), гадене (2.9% срещу 3.3%) и обрив (1.7% срещу 1.4%).

Изразени отклонения в някои лабораторни показатели (промяна от степен 0 до степен 3 или 4, или промяна от степен 1 до степен 4), съобщавани при $\geq 2\%$ от пациентите лекувани със 750 mg nelfinavir три пъти дневно (в продължение на 24 седмици) по време на същите клинични изпитвания са: повишение в стойностите на креатинин -киназа (3.9%), понижени стойности на неутрофили (4.5%). Изразено повишение в стойностите на трансаминазите се наблюдава при по-малко от 2% от пациентите, лекувани с nelfinavir в доза 750 mg три пъти дневно, като понякога това е съпроводено и с клинични признаци и симптоми на остър хепатит. За някои от тези пациенти е известно, че са хронични носители на хепатит В и/или хепатит С вируси. С изключение на диарията, не се наблюдават значими разлики между нежеланите реакции при пациентите, лекувани с VIRACEPT, и контролните групи, провеждали лечение със zidovudine плюс lamivudine или само stavudine.



При сравнително проучване на nelfinavir 1250 mg два пъти дневно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно, и в двата случая в комбинация с lamivudine и stavudine, честотата на изразените лабораторни отклонения (промяна от степен 0 до степен 3 или 4, или промяна от степен 1 до степен 4), съобщавани при $\geq 2\%$ от пациентите са: AST (2% срещу 1%), ALT (3% срещу 0%), неутропения (2% срещу 1%).

Комбинираното антиретровирусно лечение, включващо схеми с протеазен инхибитор, води при някои пациенти до преразпределение на мастна тъкан, включително загуба на периферна подкожна мастна тъкан, повишено отлагане на мастна тъкан в коремната област, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан в дорзоцервикалната област (бизонска гърбица). Протеазните инхибитори са свързани също и с метаболитните отклонения, като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност и хипергликемия.

При пост-маркетинговия опит се съобщават следните нежелани реакции: повишена честота на спонтанно кървене при пациенти с хемофилия; отключване на захарен диабет или обостряне на съществуващо диабетно заболяване; коремна болка, подуване на корема и повръщане; панкреатит/повишени стойности на амилаза; реакции на свръхчувствителност, включително бронхоспазъм, фебрилитет, сърбеж, оток на лицето и обрив (макулопапуларен или булозен); хепатит, повишени чернодробни ензими и иктер, когато nelfinavir се прилага с други антиретровирусни агенти.

При лечение с протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни аналози, се съобщава и за повишени стойности на креатинин фосфокиназа, миалгия, миозит и рядко за рабдомиолиза.

4.9. Предозиране

Опитът с остро предозиране с VIRACEPT при хора е ограничен. Няма специфичен антидот при предозиране на nelfinavir . Ако е показано, може да се предизвика елиминиране на неабсорбираната част от предозираното лекарство чрез повръщане или стомашна промивка. Може да се приложи и активен въглен, за да се подпомогне процеса на отстраняване на неабсорбираното лекарство. Тъй като nelfinavir се свързва с плазмените протеини във висока степен, малко вероятно е чрез диализа да се отстрани значителна част от преминалото в кръвта лекарство.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусно средство, АТС код: J05A.E04



Механизъм на действие: HIV протеазата е ензим, необходим за протеолитичното разцепване на вирусните полипротеинови прекурсори до специфичните протеини, откривани при инфекциозен HIV. Разцепването на тези вирусни полипротеини е от съществено значение за съзряването на инфекциозния вирус. Nelfinavir се свързва обратимо с активната зона на HIV протеазата, предотвратява разцепването на полипротеините и по този начин се формират незрели, неинфекциозни вирусни частици.

Противовирусна активност in vitro: противовирусната активност на nelfinavir in vitro е доказана при остра и хронична HIV инфекция върху лимфобластни клетъчни линии, лимфоцити в периферната кръв и моноцити/макрофаги. Установено е, че nelfinavir е активен срещу широк спектър от лабораторни и клинично изолирани щамове на HIV-1 и HIV-2 щам ROD. EC₉₅ (95% ефективна концентрация) на nelfinavir е в границите на 7-111 nM (средно 58 nM). Nelfinavir проявява адитивно до синергично действие срещу HIV в комбинация с инхибиторите на обратната транскриптаза zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), didanosine (ddl), zalcitabine (ddC) и stavudine (d4T), без да засилва цитотоксичността на продуктите.

Резистентност: селектирани са HIV изолати с намалена чувствителност към nelfinavir in vitro. Генотипният анализ на вариантите с деветкратно намалена чувствителност към nelfinavir показва уникално заместване на аспартамовата киселина (D) с asparagine (N) в HIV протеазата върху аминокиселинен остатък 30 (D30N). Генотипните промени в HIV протеазните гени, получени от 58 пациента, участвали в клинични изпитвания фаза I/II, също са анализирани. В съответствие с получените резултати in vitro, основните промени се изразяват в D30N заместване. Резултатите при подгрупа от тези пациенти, проследена 44 седмици, показват устойчивост на замаяната. Мутации, описани при другите протеазни инхибитори, не са били наблюдавани (G48V, V82F/T, I84V) или са рядко срещани (3 от 55 пациента) (L90M). Извършен е анализ на последователността върху протеазни гени, взети на 16 седмица от произволно подбрани пациенти, лекувани с nelfinavir самостоятелно (n=64) или в комбинация с ZDV и 3TC (n=49) по време на пилотни проучвания. Честотата на генотипната резистентност към nelfinavir на 16 седмица е значително понижена, когато nelfinavir се прилага в комбинация с ZDV и 3TC (6%) в сравнение с монотерапията (56%).

Кръстосана резистентност към други противовирусни средства: малко вероятно е да се развие кръстосана резистентност между nelfinavir и инхибиторите на обратната транскриптаза, тъй като ензимните мишени са различни. HIV изолати, резистентни на нуклеозидни аналози и не-нуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза, остават чувствителни in vitro към nelfinavir. Проучена е възможността от развитие на кръстосана HIV резистентност към други протеазни инхибитори. Шест клинично изолирани щамове, съдържащи D30N заместване, не показват in vitro промяна в чувствителността към saquinavir, ritonavir, indinavir или 141W94. Липсата на кръстосана резистентност е потвърдена и с HIV рекомбинантен вирус, съдържащ D30N заместване. Рекомбинантният вирус е с намалена чувствителност към nelfinavir, но запазва напълно чувствителността си към



другите протеазни инхибитори. Освен това при пациенти, провели лечение с ritonavir, indinavir и/или saquinavir, пет от петнадесет клинични изолата с намалена чувствителност към един или повече от тези протеазни инхибитори са чувствителни към nelfinavir.

Клинични фармакодинамични данни: установено е, че лечението с nelfinavir, самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства, намалява вирусния товар и повишава броя на CD4 клетките при HIV-1 серопозитивни пациенти. Намалението на HIV РНК, наблюдавано при монотерапия с nelfinavir, е било по-слабо изразено и по-краткотрайно. Проведени са няколко клинични изпитвания с пациенти, инфектирани с HIV-1, при които е оценяван ефекта на nelfinavir (самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологичните маркери за активност на болестта - брой CD4 клетки и вирусна РНК.

Проведено е рандомизирано, отворено клинично изпитване за сравнение нивото на потискане на HIV РНК, постигано с nelfinavir 1250 mg два пъти дневно, с nelfinavir 750 mg три пъти дневно при пациенти, неполучавали протеазен инхибитор, приемащи още stavudine (30-40 mg два пъти дневно) и lamivudine (150 mg два пъти дневно).

Процент пациенти с HIV РНК под LOQ (чувствителни и ултрачувствителни тестове) на седмица 48				
Тест	Анализ	Viracept 2x дн. (%)	Viracept 3x дн. (%)	95% CI
Чувствителни	Наблюдавани данни	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)
Ултрачувствителни	Наблюдавани данни	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 (последното наблюдение продължава)

ITT = Intention to Treat (намерение за лечение)

NC = F: non-completers = failure (пациенти, незавършили изпитването = неуспех)

При пациентите със схема на лечение с приложение два пъти дневно са наблюдавани статистически значимо по-високи максимални плазмени нива на nelfinavir в сравнение с приложението три пъти дневно. Малки, статистически незначими разлики, са наблюдавани при другите фармакокинетични показатели, без тенденция за предпочитане на едната схема на лечение в сравнение с другата. Въпреки че клинично изпитване 542 не показва статистически значими разлики между двете схеми на лечение по отношение на ефективността при предимно нелекувани с антиретровирусни средства пациенти, значението на тези находки при болни, лекувани с антиретровирусни средства, е неизвестно.

При изпитване с 297 HIV-1 серопозитивни пациенти, лекувани със zidovudine и lamivudine плюс nelfinavir (2 различни дози) или zidovudine и lamivudine, прилагани самостоятелно, средния изходен брой на CD4 клетките е 288 клетки/mm³, а средното намаление на плазмената HIV РНК е 5.21 log₁₀ копия/mL (160 394 копия/mL). Средното намаление на плазмената HIV РНК при използване на теста PCR (< 400 копия/mL) на 24 седмица е 2.63 log₁₀ при



пациенти с комбинирана терапия с nelfinavir 750 mg три пъти дневно в сравнение с $1.34 \log_{10}$ при пациенти, лекувани само със zidovudine и lamivudine. На 24 седмица процентът на пациентите, чиито плазмени нива на HIV РНК спадат под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml) е 81% и 18% за групите, лекувани съответно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно плюс zidovudine и lamivudine или zidovudine и lamivudine. Средният брой на CD4 клетките на 24 седмица е повишен със 150 и 95 клетки/mm³ за пациентите, лекувани съответно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно плюс zidovudine и lamivudine или zidovudine и lamivudine. На 48 седмица приблизително 75% от пациентите лекувани с nelfinavir 750 mg три пъти дневно плюс zidovudine и lamivudine остава под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml). В тази група на 48 седмица средното увеличение на броят на CD4 клетките е 198 клетки/mm³.

Не са наблюдавани значителни разлики в безопасността или поносимостта в групите с двукратно или трикратно дозиране, като еднаква част от пациентите във всяка група са получавали нежелани реакции с различна тежест, независимо от връзката с изпитваното лекарство.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на nelfinavir са проучвани върху здрави доброволци и заразени с HIV пациенти. Не се наблюдават съществени разлики във фармакокинетичния профил между здравите доброволци и заразените с HIV пациенти.

Абсорбция: след еднократно или многократно перорално приложение на дози от 500 до 750 mg (две до три таблетки от 250 mg) по време на хранене, максимални плазмени концентрации на nelfinavir се достигат обикновено за 2 до 4 часа. След многократно прилагана доза от 750 mg през 8 часа в продължение на 28 дни (равновесно състояние), максималните плазмени концентрации (C_{max}) са средно 3-4 $\mu\text{g/ml}$, а плазмените концентрации в момента преди прилагане на поредната доза (минимални концентрации) са 1-3 $\mu\text{g/ml}$. При прилагане на еднократни дози се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата повишение на плазмените концентрации на nelfinavir. Това не се наблюдава при многократно дозиране.

Едно фармакокинетично проучване при HIV-положителни пациенти сравнява многократното приложение на дози от 1250 mg два пъти дневно с многократно приложение на дози от 750 mg три пъти дневно в продължение на 28 дни. При пациентите, получавали VIRACEPT два пъти дневно ($n=10$), са постигнати стойности на C_{max} на nelfinavir от $4.0 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $2.2 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ и $0.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ съответно. Пациентите, получавали VIRACEPT три пъти дневно ($n=11$) са постигнали максимални плазмени концентрации (C_{max}) от $3.0 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $1.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ и $1.0 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ съответно. Разликата между сутрешните и следобедните или вечерните минимални концентрации при схемите на лечение с приложение на лекарството три и два пъти дневно е



наблюдавана и при здрави доброволци с прием на лекарството точно през 8 или 12 часа.

Фармакокинетиката на nelfinavir е подобна след двукратно и трикратно приложение. Минималната експозицията се задържа поне 20 пъти по-висока от средното IC₉₅ между дозиранията за двете приложения. Не е установено клиничното значение на свързването на измерванията *in vitro* с активността на лекарството и клиничния резултат.

Абсолютната бионаличност на VIRACEPT не е определяна.

Влияние на храната върху стомашно-чревната резорбция: Максималните плазмени концентрации и площта под кривата концентрация-време са два до три пъти по-високи при приемане на медикамента с храна в сравнение с приема на гладно. Повишените плазмени концентрации при приемане с храна не се влияят от съдържанието на мазнини в храната.

Разпределение: както при животни, така и при хора изчисленият обем на разпределение (2-7 l/kg) надвишава общото съдържание на вода в организма, което предполага голяма степен на проникване на nelfinavir в тъканите. Независимо че няма проведени проучвания при хора, проучванията с еднократна доза 50 mg/kg ¹⁴C-nelfinavir при плъхове показват, че концентрациите в мозъка са по-ниски от останалите тъкани, но въпреки това надвишават определената *in vitro* EC₉₅ за противовирусна активност. В серума nelfinavir се свързва в голяма степен с протеините (≥98%).

Метаболизъм: непромененият nelfinavir съставлява 82-86% от общата плазмена радиоактивност след еднократна орална доза от 750 mg ¹⁴C-nelfinavir. В плазмата се откриват един основен и няколко второстепенни окислени метаболита. Основният окислен метаболит притежава противовирусна активност *in vitro*, равняваща се на изходното лекарство. Плазмените нива на този метаболит представляват приблизително 25% от общата плазмена nelfinavir-определяна концентрация. *In vitro* метаболизмът на nelfinavir се осъществява от множество изоформи на цитохром P-450, включително CYP3A, CYP2C19/C9 и CYP2D6.

Елиминиране: клирънсът след перорално приложени еднократни дози (24-33 l/h) и многократни дози (26-61 l/h) показва, че nelfinavir е медикамент, който притежава средна до висока чернодробна бионаличност. Терминалният полуживот в плазмата е обикновено 3.5 - 5 часа. Голямата част (87%) от перорално приложена доза от 750 mg белязан ¹⁴C-nelfinavir се открива във фекалиите. Общата фекална радиоактивност се определя от nelfinavir (22%) и редица окислени метаболита (78%). Само 1-2% от дозата се доказва в урината, като основният компонент е непроменен nelfinavir.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации:

Фармакокинетика при деца и пациенти в напреднала възраст: при деца на възраст от 2 до 13 години клирънсът на перорално приложен nelfinavir е



приблизително два до три пъти по-висок от този при възрастни, с висока степен на вариабилност между отделните индивиди. След прилагане на VIRASEPT прах за перорално приложение или филмирани таблетки по време на хранене в доза приблизително 25-30 mg/kg три пъти дневно се постигат равновесни плазмени концентрации, подобни на тези при възрастни болни, лекувани със 750 mg три пъти дневно.

В едно отворено проспективно клинично изпитване е изследвана фармакокинетиката при схеми на лечение с приложение на VIRASEPT два и три пъти дневно при 18 деца, инфектирани с HIV, на възраст 2-14 години. Децата с тегло под 25 kg са получавали 30-37 mg/kg nelfinavir три пъти дневно или 45-55 mg/kg nelfinavir два пъти дневно. Децата с тегло над 25 kg са получавали 750 mg три пъти дневно или 1250 mg два пъти дневно.

C_{min} , C_{max} и AUC_{0-24} са били значително по-високи при схемата на лечение с приложение два пъти дневно в сравнение с приложение три пъти дневно. Освен това при двукратното приложение при 14 от 18 (78%) и 11 от 18 (61%) са постигнати стойности на C_{min} от 1-3 $\mu\text{g/ml}$ и стойности на C_{max} от 3-4 $\mu\text{g/ml}$, докато при приложението три пъти дневно само 4 от 18 (22%) и 7 от 18 (39%) са достигнали тези стойности.

Няма данни за пациенти в напреднала възраст.

Фармакокинетика при пациенти с чернодробно увреждане:

Фармакокинетиката на nelfinavir след еднократна доза от 750 mg е била изследвана при пациенти с чернодробно увреждане и при здрави доброволци. Наблюдавано е 49%-69% увеличение на AUC на nelfinavir в групата с чернодробно увреждане (Child-Turcotte клас А до С) в сравнение с групата на здравите доброволци. Не могат да се направят специални препоръки за дозиране въз основа на резултатите от това проучване.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност: проучванията на острата и хронична токсичност при перорално третиране са проведени върху мишки (500 mg/kg дневно), плъхове (до 1000 mg/kg/ден) и маймуни (до 800 mg/kg/ден). При плъховете се установяват повишено тегло на черния дроб и зависи от дозата хипертрофия на тироидните фоликуларни клетки. При маймуните се наблюдава загуба на тегло и общо влошаване на физическото състояние едновременно с общи прояви на стомашно-чревна токсичност.

Мутагенност: проучванията *in vitro* и *in vivo*, с и без метаболитно активиране показват, че nelfinavir няма мутагенна или генотоксична активност.

Канцерогенност: Пероралното приложение в продължение на две години на 1000 mg/kg/ден на плъхове е довело до повишена честота на фоликуларно клетъчни аденоми и карциноми на щитовидната жлеза в сравнение с контролите. Системната експозиция е била 3 до 4 пъти по-висока отколкото при



терапевтични дози за човека. Приложението на 300 mg/kg дневно е довело до повишена честота на аденоми на тироидни фоликуларни клетки. При хронично третиране на плъхове с nelfinavir са получени ефекти, съответстващи на ензимна индукция, която при предразположени плъхове, но не и при хора, е свързана с неоплазми на щитовидната жлеза. Преценката на данните показва, че няма вероятност nelfinavir да има канцерогенно действие при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Всяка таблетка съдържа следните помощни съставки:

Сърцевина на таблетката:

Calcium silicate

Crospovidone

Magnesium stearate

Indigo carmine (E132) като прах.

Обвивка на таблетката:

Hypromellose

Glycerol triacetate

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5. Вид и съдържание на първичната опаковка

VIRACEPT филмирани таблетки се предлага в пластмасова бутилка от HDPE, съдържаща 270 или 300 таблетки, с обезопасена против отваряне от деца капачка от HDPE с полиетиленов пласт. В опаковката с 270 таблетки има памук. На пазара може да не се предлагат всички опаковки.

6.6. Указания за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул.Бяло поле” 16, 1618 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В Р. БЪЛГАРИЯ
20020222

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА /
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
13.03.2002.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
Февруари 2002г.

