



VIRACEPT® 250 mg Filmtabletten

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	
Körpergewicht des Patienten in kg	Anzahl der VIRACEPT 250 mg Filmtabletten pro Dosis*
18 bis 22 kg	4
über 22 kg	5

Die empfohlene Dosis VIRACEPT Filmtabletten, die **dreimal täglich bei Kindern zwi-**

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.**

schen 3 und 13 Jahren anzuwenden ist, ist in der oben stehenden 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 Tagesgesamtdosis von Viracept eingenommen wird.

Der verschreibende Arzt sollte die Pflegeperson dazu anhalten, Gewichtszunahmen des Kindes genau zu beobachten, um sicherzustellen, dass die korrekte Tagesgesamtdosis 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.

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 Gewichtskategorie 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, Lovastatin und Simvastatin, 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® 250 mg Filmtabletten

Roche

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, Alkohol-

konsum, 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 Pls 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 Pls behandelt wurden. Einigen Patienten wurde Faktor VIII zusätzlich verabreicht. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Pls 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 Pls sowie der Lipomatose 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 klini-

schen 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).

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine): HMG-CoA-Reduktasehemmer können mit Proteasehemmern wechselwirken und das Risiko für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert. Andere HMG-CoA-Reduktasehemmer können auch mit Proteasehemmern wechselwirken und sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und VIRACEPT wird nicht empfohlen. Die Kombination kann das Risiko Salmeterol-assoziiierter 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.



VIRACEPT® 250 mg Filmtabletten

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 und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ziehen Sie Alternativen in Betracht, die keine Substrate von CYP3A4 sind, wie z.B. Pravastatin oder Fluvastatin. Andere HMG-CoA-Reduktasehemmer können auch mit Proteasehemmern wechselwirken und sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und VIRACEPT wird nicht empfohlen. Die Kombination kann das Risiko Salmeterol-

assoziierter 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 Do-

sisanpassung in Betracht gezogen werden (Tabelle 1).

Inhibitoren von Stoffwechselenzymen:

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
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
		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.
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 × 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. × 7 Tage (Nelfinavir 750 mg Einzeldosis)	Indinavir-Konzentrationen nicht gemessen Nelfinavir AUC ↑ 83 %	

Fortsetzung auf Seite 4

VIRACEPT® 250 mg Filmtabletten

Roche

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Saquinavir 1200 mg Einzeldosis (Nelfinavir 750 mg dreimal täglich × 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.
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 × 7 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. × 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		
17α-Ethinylestradiol 35 µg einmal täglich × 15 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. × 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 × 15 Tage (Nelfinavir 750 mg alle 8 Std. × 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 (Statine)		
		Da erhöhte Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktasehemmern eine Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse verursachen können, wird die Kombination dieser Arzneimittel mit Nelfinavir nicht empfohlen.
Simvastatin oder Lovastatin (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich)	Simvastatin AUC ↑ 505 % Nelfinavir AUC ↔ Konzentrationen nicht gemessen	Die Kombination von Simvastatin oder Lovastatin mit Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Gegenanzeigen).
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 niedrigste notwendige Dosis 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.

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
Antikonvulsiva		
Phenytoin 300 mg einmal täglich × 7 Tage (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich × 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 × 4 Tage, verabreicht 30 Minuten vor der Nelfinavir-Gabe (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich × 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.
Sedativa/Anxiolytika		
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.
H1-Rezeptor-Antagonisten, 5-HT-Agonisten		
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.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten		
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.
Analgetika		
Methadon 80 mg ± 21 mg einmal täglich > 1 Monat (Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich × 8 Tage)	Methadon AUC ↓ 47 %	In dieser Studie zeigte keiner der Patienten Entzugsserscheinungen. Durch die pharmakokinetischen Veränderungen sollte jedoch erwartet werden, dass einige Patienten, die diese Kombination erhalten, Entzugsserscheinungen 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.
Inhalierbare/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.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Therapiegebieten (Nelfinavir Dosis aus der Studie)	Wirkungen auf die Arzneimittelspiegel Veränderungen in %	Empfehlungen zur Begleitmedikation
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.
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 abubrechen, 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.

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, Gesichtssödem 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 intraabdominalem und viszeralem Fettgewebe, Hyper-

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

trophie 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 Bindegewebserkrankungen:

Selten ($\geq 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$): Erhöhung der CPK-Werte, Myalgie, Myositis und Rhabdomyolyse wurden für Pls, 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: Hypertriglyceridämie, 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.

VIRACEPT® 250 mg Filmtabletten

Roche

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 Laborergerstämmen und klinischen Isolaten von HIV-1 und des HIV-2-Stammes ROD als wirksam. Die EC₅₀ (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 (ddl), 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 Aminosäure-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.

Siehe Tabelle unten

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, betrugen die mittleren Ausgangswerte der CD4-Zellzahl 288 Zellen/mm³ und der Plasma-HIV-RNA 5,21 log₁₀ Kopien/ml (160394 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

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.)



VIRACEPT® 250 mg Filmtabletten

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 $4,98 \log_{10}$ Kopien/ml und $5,01 \log_{10}$ 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 $4,8 \log_{10}$ Kopien/ml in beiden Behandlungsgruppen. Der mittlere Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 177 und 166×10^6 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 minima-

le 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 (5×250 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 (5×250 mg Tabletten) entweder im Nüchternzustand oder mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (2 Mahlzeiten mit unterschiedlichem Fettgehalt). Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind in den Tabellen auf Seite 10 oben zusammengefasst.

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 (≥ 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.

VIRACEPT® 250 mg Filmtabletten

Roche

Anstieg von AUC, C_{max} und T_{max} von Nelfinavir nach der Gabe von 1250 mg VIRACEPT (5 × 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 × 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

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 in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

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 Gegen-

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



satz dazu wurden bei ähnlichen Dosen an Hunden oder an isoliertem kardialen 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-Karzinogenitätsstudien 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

Juni 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

300 Filmtabletten 

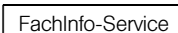
13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH



Postfach 11 01 71

10831 Berlin