

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral contiene 58,45 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 50 mg de nelfinavir (como base libre) por gramo de polvo.

Lista de excipientes, véase apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para uso oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VIRACEPT, en combinación con agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes y niños de 3 años o mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

En pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa (PIs), la elección de nelfinavir deberá basarse en estudios de resistencia viral individualizados y en su historia de tratamiento.

Véase apartado 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia con Viracept debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral siempre deberá ingerirse con comida (véase apartado 5.2).

Pacientes mayores de 13 años: Se recomienda VIRACEPT 250 mg comprimidos para adultos y niños mayores (véase el Resumen de las Características del Producto de VIRACEPT 250 mg comprimidos). La dosis recomendada de VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral es de **1250 mg dos veces al día (BID)** ó **750 mg tres veces al día (TID)**, para pacientes que no pueden tomar comprimidos. Todos los pacientes mayores de 13 años deben tomar **bien** 5 cucharadas rasas de la cuchara azul de 5 gramos, dos veces al día, ó 3 cucharadas rasas de la cuchara azul de 5 gramos, tres veces al día.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado frente al régimen TID, principalmente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con PIs (véase apartado 5.1, propiedades farmacodinámicas).

Pacientes de 3 a 13 años de edad: La dosis de inicio recomendada para niños es de **50-55 mg/kg BID** o de **25 – 30 mg/kg de peso corporal** por dosis si se usa el **régimen TID**. Puede administrarse VIRACEPT comprimidos, en vez de polvo para uso oral, a niños que puedan tomar comprimidos (véase el Resumen de las Características del Producto de VIRACEPT comprimidos).

En la siguiente tabla se indica la dosis de VIRACEPT polvo para uso oral recomendada para su administración **a niños de 3 a 13 años de edad, dos veces al día (BID), empleando una combinación de las cucharas blanca de 1 gramo y azul de 5 gramos**. El médico debe advertir al

paciente que utilice la segunda cuchara para retirar el polvo sobrante y, de este modo, enrasar la cuchara.

Dosis administrada a niños de 3 a 13 años, dos veces al día			
<u>Peso corporal del paciente</u>	<u>Cuchara azul</u> 5 gramos	<u>Cuchara blanca</u> 1 gramo	<u>Gramos totales de Polvo por dosis</u>
7,5 a 8,5 kg	1	más 3	8 g
8,5 a 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 a 12 kg	2	más 2	12 g
12 a 14 kg	2	más 4	14 g
14 a 16 kg	3	más 1	16 g
16 a 18 kg	3	más 3	18 g
18 a 22 kg	4	más 1	21 g
por encima de 22 kg	5	-	25 g

En la siguiente tabla se indica la dosis de VIRACEPT polvo para uso oral recomendada para su administración a **niños de 3 a 13 años de edad, tres veces al día, empleando una combinación de las cucharas blanca de 1 gramo y azul de 5 gramos**. El médico debe advertir al paciente que utilice la segunda cuchara para retirar el polvo sobrante y, de este modo, enrasar la cuchara.

Dosis administrada a niños de 3 a 13 años tres veces al día			
<u>Peso corporal del paciente</u>	<u>Cuchara azul</u> 5 gramos	<u>Cuchara blanca</u> 1 gramo	<u>Gramos totales de Polvo por dosis</u>
7,5 a 8,5 kg	-	más 4	4 g
8,5 a 10,5 kg	1	-	5 g
10,5 a 12 kg	1	más 1	6 g
12 a 14 kg	1	más 2	7 g
14 a 16 kg	1	más 3	8 g
16 a 18 kg	1	más 4	9 g
18 a 23 kg	2	más -	10 g
por encima de 23 kg	3	-	15 g

El polvo para uso oral puede mezclarse con agua, leche, leche artificial, soja enriquecida, leche de soja, suplementos dietéticos o budín. Se recomienda que una vez mezclado VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral con estos medios, se use antes de 6 horas. Los medios no recomendados para la administración, debido al sabor, son alimentos o zumos ácidos (p.ej. zumo de naranja, zumo de manzana o compota de manzana). No agregar agua a los frascos de VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral.

Alteración renal y hepática: no se cuenta con datos específicos para pacientes con alteración renal, por lo cual no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas. Nelfinavir se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado. No se dispone de datos suficientes de pacientes con alteración hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones posológicas (véase apartado 5.2). Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con las funciones hepática y renal alteradas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante con medicamentos con índice terapéutico estrecho y que son sustratos de la CYP3A4 (p.ej. terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo; véase apartado 4.5).

Administración concomitante con rifampicina (véase apartado 4.5).

Las preparaciones a base de hierbas, que contienen Hipérico (*Hypericum perforatum*), no deben tomarse durante el tratamiento con nelfinavir, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de reducción de los efectos clínicos de nelfinavir (véase apartado 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe comunicar a los pacientes que VIRACEPT no cura la infección por VIH, por lo que pueden continuar contrayendo infecciones y otras enfermedades asociadas a la enfermedad causada por el VIH, y que VIRACEPT no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad causada por el VIH a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Para su uso durante el embarazo y la lactancia, véase apartado 4.6.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Hepatopatía:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de nelfinavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estas especialidades farmacéuticas.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Alteración Renal:

Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con la función renal alterada (véase apartado 4.2).

No se han establecido la seguridad y la actividad de nelfinavir en niños menores de 3 años.

Se recomienda precaución siempre que se co-administre VIRACEPT con medicamentos que son inductores o inhibidores y/o sustratos de la CYP3A4; tales combinaciones pueden requerir un ajuste de dosis (véanse también los apartados 4.3, 4.5 y 4.8)

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina y lovastatina se metabolizan principalmente a través de la isoenzima CYP3A4, por tanto no está recomendado el uso concomitante de VIRACEPT con simvastatina o lovastatina debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. Se debe tener precaución si se utiliza VIRACEPT con atorvastatina, que se metaboliza en menor grado por la CYP3A4. En esta situación se debe valorar una reducción de la dosis de atorvastatina. Si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina (véase 4.5).

Se deben tomar precauciones especiales cuando se prescriba sildenafil en pacientes que estén tomando PIs, incluyendo nelfinavir. Se prevé que la co-administración de PIs con sildenafil produzca un incremento sustancial de la concentración de sildenafil y pueda desembocar en un aumento de las reacciones adversas asociadas a sildenafil, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo (véase apartado 4.5).

Los inductores potentes de la CYP3A (p. ej. fenobarbital y carbamacepina) pueden reducir las concentraciones de nelfinavir en plasma. El médico debe considerar otras alternativas posibles cuando el paciente esté tomando VIRACEPT (véanse los apartados 4.3 y 4.5).

VIRACEPT puede producir un descenso del AUC de la fenitoína; por consiguiente, se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína mientras se esté usando en combinación con VIRACEPT (véase apartado 4.5).

El AUC de la metadona puede disminuir cuando se coadministra con VIRACEPT; por lo que puede ser necesario realizar un ajuste al alza de la posología de la metadona, durante el uso concomitante con VIRACEPT (véase apartado 4.5).

La administración simultánea de anticonceptivos orales combinados, que contienen noretindrona y 17 α -etinilestradiol, con VIRACEPT produjo un descenso en el AUC de los fármacos anticonceptivos; por lo que se debe considerar el empleo de medidas anticonceptivas alternativas (véase apartado 4.5).

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral contiene aspartamo como agente edulcorante. El aspartamo es una fuente de fenilalanina y, por tanto, puede no ser adecuado para personas con fenilcetonuria.

Se han comunicado nuevos comienzos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían PIs. En algunos de estos casos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban condiciones médicas confusas, algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Se han dado casos de aumentos de hemorragia que incluyen hemartrosis y hematomas de piel espontáneos, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con PIs. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó el tratamiento con PIs o se reinstauró en caso de que se hubiera suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (PIs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales

como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (véase apartado 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nelfinavir se metaboliza principalmente a través de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19 del citocromo P450 (véase apartado 5.2). La administración concomitante con medicamentos que sean sustrato de la CYP3A4 y que tengan un índice terapéutico estrecho (p.ej. terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo) está contraindicada (véase el apartado 4.3 y más adelante).

Se debe tener precaución cuando se co-administren medicamentos que inducen la CYP3A o medicamentos potencialmente tóxicos que son metabolizados por la CYP3A (véase el apartado 4.3 y más adelante). En base a los datos *in vitro*, es improbable que nelfinavir inhiba otras isoformas de citocromo P450 a concentraciones dentro del rango terapéutico.

Otros antirretrovirales:

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (NRTIs):

No se han observado interacciones clínicamente significativas entre nelfinavir y los análogos de nucleósidos (específicamente zidovudina más lamivudina, estavudina y estavudina más didanosina). Actualmente, no hay evidencia de una eficacia inadecuada de la zidovudina en el SNC que pudiera estar asociada con una ligera reducción de los niveles plasmáticos de zidovudina cuando se co-administra con nelfinavir. Como se recomienda que la didanosina se administre con el estómago vacío, VIRACEPT debe administrarse (con alimentos) una hora después o más de 2 horas antes de administrarse la didanosina.

Otros Inhibidores de la Proteasa (PIs):

Ritonavir: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir seguida de 3 dosis de 500 mg de ritonavir dos veces al día, causó un aumento del 152 % en el AUC y un aumento del 156 % en la vida media de eliminación de nelfinavir. La administración de una dosis única de 500 mg de ritonavir a continuación de seis dosis de 750 mg de nelfinavir, tres veces al día, produjeron un aumento mínimo del AUC del ritonavir (8 %). La adición de una dosis baja de ritonavir (100 ó 200 mg BID) a 1250 mg de nelfinavir BID produjo un incremento del AUC plasmático de nelfinavir del 20 %, tras la administración de la mañana, y del 39 % después de la administración de la noche, una vez alcanzado el estado de equilibrio. El AUC del metabolito del nelfinavir M8 aumentó aproximadamente un 74 % y un 86 % tras las administraciones de la mañana y de la noche, respectivamente (véase apartado 5.2 en lo relativo a la formación del M8 y su posterior metabolización). No se observaron diferencias significativas entre las dosis bajas de ritonavir (100 ó 200 mg BID) en cuanto a sus efectos sobre los AUCs de nelfinavir y del metabolito M8. No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos.

Indinavir: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir después de 800 mg de indinavir, cada 8 horas, durante 7 días, dio lugar a un aumento del 83 % en el AUC de nelfinavir y a un aumento del 22 % en la vida media de eliminación de nelfinavir. La administración de una dosis única de 800 mg de indinavir después de 750 mg de nelfinavir, tres veces al día, durante 7 días, dio lugar a un aumento del 51 % en el AUC de indinavir, con un aumento de cinco veces en las concentraciones mínimas medidas a las 8 horas, pero ningún aumento en las concentraciones máximas. No se ha establecido la seguridad de esta combinación.

Saquinavir cápsulas de gelatina blanda: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir después de 1200 mg de saquinavir cápsulas de gelatina blanda, tres veces al día, durante 4 días, dio lugar a un aumento del 30 % en el AUC de nelfinavir. La administración de una dosis única de

1200 mg de saquinavir cápsulas de gelatina blanda después de 750 mg de nelfinavir tres veces al día, durante 4 días, dio lugar a un aumento del 392 % en el AUC de saquinavir.

Amprenavir: la administración conjunta de 800 mg de amprenavir TID con 750 mg de nelfinavir TID produjo un pequeño aumento en el AUC plasmático de nelfinavir y amprenavir, y un incremento del 189 % de la C_{min} de amprenavir. Cuando nelfinavir se administra en combinación con amprenavir no es necesario realizar ajustes en la dosis de cada uno de estos fármacos.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (NNRTIs):

Efavirenz: La co-administración de 600 mg de efavirenz, una vez al día (qd), con 750 mg de nelfinavir TID dio lugar a un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de nelfinavir sin que se modificara el AUC de efavirenz. No es necesario realizar un ajuste de dosis cuando efavirenz se administra con VIRACEPT.

Delavirdina: La co-administración de 750 mg de nelfinavir TID con 400 mg de delavirdina TID produjo un incremento del 107 % en el AUC de nelfinavir y un 31 % de descenso en el AUC de delavirdina. No se ha establecido la seguridad de esta combinación, por lo que no se recomienda su uso.

Nevirapina: la evidencia actual sugiere que no es probable que se produzca una interacción clínicamente relevante cuando se co-administra 750 mg de nelfinavir TID y 200 mg de nevirapina BID. No es necesario realizar un ajuste de dosis cuando nevirapina se administra con VIRACEPT.

Inductores metabólicos de enzimas: la rifampicina reduce los valores del AUC plasmático de nelfinavir en un 82 % por lo que su uso concomitante con nelfinavir está contraindicado (véase apartado 4.3). Otros inductores potentes de la CYP3A (p. ej., fenobarbital, carbamacepina) también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nelfinavir. Si el tratamiento con tales medicamentos está justificado, el médico debe considerar el uso de alternativas cuando el paciente esté tomando VIRACEPT.

Rifabutina: La co-administración de 750 mg de nelfinavir, TID, y 300 mg de rifabutina, una vez al día, causa una reducción del 32 % en el AUC plasmático de nelfinavir y un aumento del 207 % en el AUC plasmático de rifabutina (véase también apartado 4.4). En la co-administración de 750 mg de nelfinavir TID con la mitad de la dosis estándar de rifabutina, 150 mg una vez al día, se produjo un descenso del 23 % en el AUC plasmático de nelfinavir y un incremento del 83 % en el AUC plasmático de rifabutina. Por el contrario, la co-administración de 1250 mg de VIRACEPT BID con la mitad de la dosis estándar de rifabutina, 150 mg una vez al día, no produjo ningún cambio en el AUC de nelfinavir en plasma. Cuando se co-administran nelfinavir, 750 mg TID ó 1250 mg BID y rifabutina, es necesario reducir la posología de esta última a 150 mg, una vez al día.

Fenitoína: La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID con 300 mg de fenitoína, una vez al día, no cambió la concentración de nelfinavir. Sin embargo, los valores del AUC de fenitoína y fenitoína libre se redujeron en un 29 % y 28 % respectivamente, al administrarla junto con nelfinavir. No se recomienda un ajuste de la dosis de nelfinavir. Se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína durante su administración simultánea con nelfinavir.

Hipérico (*Hypericum perforatum*): los niveles plasmáticos de nelfinavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de hierbas que contienen Hipérico (*Hypericum perforatum*). Esto es debido a que el Hipérico produce la inducción de enzimas metabolizantes de medicamentos y/o de proteínas transportadoras. Las preparaciones a base de hierbas, que contienen Hipérico, no se deben usar concomitantemente con VIRACEPT. Si un paciente está tomando Hipérico, se debe interrumpir el Hipérico, comprobar los niveles virales y si es posible los niveles de nelfinavir. Los niveles de nelfinavir pueden aumentar al interrumpir la administración del Hipérico, y la dosis de VIRACEPT puede necesitar ajuste. El efecto inductor del Hipérico puede permanecer durante al menos 2 semanas, después de cesar el tratamiento (véase apartado 4.3).

Inhibidores metabólicos de enzimas: la co-administración de nelfinavir y un inhibidor potente de la CYP3A, ketoconazol, dio lugar a un aumento del 35 % del AUC plasmático del nelfinavir. Este cambio no se considera clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis cuando se co-administran ketoconazol y VIRACEPT. Considerando los perfiles metabólicos, no se espera que ocurran interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con otros inhibidores específicos de la CYP3A (p.ej. fluconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina); sin embargo no se puede excluir esta posibilidad.

Se podría esperar que la co-administración de nelfinavir con inhibidores de la CYP2C19 (p.ej., fluconazol, fluoxetina, paroxetina, omeprazol, lansoprazol, imipramina, amitriptilina y diazepam) redujera la conversión de nelfinavir a su principal metabolito activo M8 (terc-butilhidroxinelfinavir) y simultáneamente aumentasen los niveles plasmáticos de nelfinavir (véase apartado 5.2). Datos limitados obtenidos de ensayos clínicos de pacientes que recibieron uno o más de estos medicamentos junto con nelfinavir indicaron que no es de esperar un efecto clínicamente significativo sobre la seguridad y eficacia de estos pacientes. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que se produzca tal efecto.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: VIRACEPT produce un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan principalmente por la CYP3A4, como lovastatina y simvastatina. La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID y 20 mg de simvastatina, una vez al día, incrementó un 506 % el AUC plasmático de la simvastatina. Ya que un aumento en las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiólisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con VIRACEPT. El metabolismo de la atorvastatina es menos dependiente de la CYP3A4. La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID y 10 mg de atorvastatina, una vez al día, incrementó el AUC de la atorvastatina en un 74 %. Cuando se utiliza con VIRACEPT, se recomienda administrar la dosis más baja posible de atorvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de la CYP3A4 y no se esperan interacciones con los PIs. Se recomienda el tratamiento con pravastatina o fluvastatina si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Metadona: La co-administración de 1250 mg de nelfinavir, dos veces al día, con 80 +/- 21 mg de metadona, una vez al día, en pacientes VIH negativos mantenidos con metadona redujo el AUC de la metadona en un 47 %. En este estudio ninguno de los sujetos experimentó síndrome de abstinencia; sin embargo, debido a los cambios farmacocinéticos, podría ocurrir que algunos de los pacientes que recibieron esta combinación de fármacos, experimentasen síndrome de abstinencia y requiriesen un ajuste al alza de la dosis de metadona.

Otras interacciones potenciales (véase también el apartado 4.3): Nelfinavir aumenta las concentraciones plasmáticas de terfenadina; por consiguiente, VIRACEPT no debe administrarse conjuntamente con terfenadina debido al potencial de arritmias cardíacas graves y/o con riesgo para la vida. Como es probable que ocurran interacciones similares con astemizol y cisaprida, VIRACEPT tampoco debe administrarse conjuntamente con estos fármacos. Aunque no se han hecho estudios específicos, los sedantes potentes metabolizados por la CYP3A, tales como triazolam o midazolam, no deben co-administrarse con VIRACEPT debido al potencial de sedación prolongada o a la depresión respiratoria resultante de la inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.

Del mismo modo, la administración conjunta de nelfinavir con amiodarona, quinidina, pimozida y derivados del cornezuelo está contraindicada. En el caso de otros compuestos que son sustratos de la CYP3A (p.ej. bloqueadores de los canales de calcio como el bepridilo, inmunosupresores tales como tacrolimus y ciclosporina, y sildenafil), las concentraciones plasmáticas pueden elevarse cuando estos compuestos se co-administran con VIRACEPT; por lo tanto, se deberá controlar a los pacientes para detectar cualquier toxicidad asociada a tales medicamentos.

Anticonceptivos orales: la administración de 750 mg de nelfinavir tres veces al día y un anticonceptivo oral de combinación que incluye 0,4 mg de noretindrona y 35 µg de

17 α -etinilestradiol durante 7 días, causó en el AUC reducciones del 47 % en el etinilestradiol y del 18 % en la noretindrona. Se deberían considerar medidas anticonceptivas alternativas.

4.6 Embarazo y lactancia

En los estudios de toxicidad reproductiva animal realizados en ratas no se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, a dosis que proporcionaban una exposición sistémica comparable a la observada con la dosis clínica. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. La administración de VIRACEPT durante el embarazo se realizará únicamente si el beneficio esperado justifica un posible riesgo para el feto.

Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no comiencen la lactancia bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH. Los estudios en ratas lactantes demostraron que nelfinavir se excreta en la leche materna. No hay datos disponibles sobre la excreción de nelfinavir en la leche materna humana. Se debe advertir a las madres que interrumpen la lactancia si están siendo tratadas con VIRACEPT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VIRACEPT sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia obtenida en los ensayos clínicos con los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT

La seguridad de los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT se estudió en ensayos clínicos controlados con más de 1300 pacientes.

La mayoría de los pacientes de estos estudios recibieron ó 750 mg TID bien sólo o en combinación con análogos de nucleósidos, ó 1250 mg BID en combinación con análogos de nucleósidos.

La reacción adversa comunicada con más frecuencia entre los pacientes (n=514) que recibieron VIRACEPT, en dos estudios doble ciego en fase III, fue diarrea (70,6 %, n=350). La diarrea fue de intensidad media o moderada en el 97,7 % de estos 350 pacientes. Aunque no se realizaron análisis formales del momento en que apareció la diarrea, por lo general la aparición de diarrea ocurre poco después del inicio del tratamiento con Viracept; es menos probable que ocurra en pacientes que han estado recibiendo VIRACEPT durante periodos más largos de tiempo. Además, unos 4000 pacientes \geq 13 años en los programas de amplio acceso (expanded access programmes) recibieron nelfinavir a una dosis de 750 mg, TID. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad media.

Las reacciones adversas de intensidad de moderada a grave, ocurridas durante los dos estudios doble-cego en fase III, consideradas por los investigadores como al menos posiblemente relacionadas con VIRACEPT o con una relación desconocida, registradas en \geq 2 % de los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de VIRACEPT, TID (n=200) en combinación con análogos de nucleósidos (durante 24 semanas), incluyeron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: diarrea (25,9 %), flatulencia (2,5 %), náuseas (4,5 %),

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: erupción cutánea (3,0 %).

Se dispone de datos de seguridad de hasta 48 semanas procedentes de 554 pacientes en el estudio que compara 1250 mg de VIRACEPT BID (n=344) frente a 750 mg de VIRACEPT TID (n=210), combinados con lamivudina y estavudina en ambos casos. La incidencia de reacciones adversas de intensidad de moderada a grave comunicadas por los investigadores como al menos posiblemente relacionadas con VIRACEPT, o con una relación desconocida en \geq 2 % de los pacientes tratados, fue similar para los brazos de tratamiento BID y TID: diarrea (21,2 % frente al 18,2 %), náuseas (2,9 % frente al 3,3 %) y erupción cutánea (1,7 % frente al 1,4 %).

Durante los mismos estudios, las anomalías de laboratorio clínico destacadas (cambio de grado 0 a grado 3 ó 4, o cambio de grado 1 a grado 4), comunicadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con 750 mg de VIRACEPT TID, (durante 24 semanas), incluyeron: aumento de la creatina quinasa (3,9 %) y disminución de neutrófilos (4,5 %). Se dio un aumento destacado de las transaminasas en menos de un 2 % de los pacientes tratados con 750 mg de VIRACEPT TID y en algunos casos acompañado de signos y síntomas clínicos de hepatitis aguda. Algunos de estos pacientes estaban identificados como portadores crónicos de los virus de la hepatitis B y/o C. No hubo diferencias significativas en los acontecimientos adversos comunicados por pacientes tratados con VIRACEPT frente a los grupos control con zidovudina más lamivudina o estavudina sola, a excepción de diarrea.

En el estudio que compara 1250 mg de VIRACEPT BID con 750 mg de VIRACEPT TID, combinados con lamivudina y estavudina en ambos casos, la incidencia de anomalías de laboratorio clínicamente significativas (cambio de grado 0 a grado 3 ó 4, o cambio de grado 1 a grado 4) comunicadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fue: AST (2 % frente al 1 %), ALT (3 % frente al 0 %), neutropenia (2 % frente al 1 %).

Experiencia post-comercialización

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización:

Infecciones e infestaciones:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): hepatitis, enzimas hepáticas anormales e ictericia cuando nelfinavir se combina con otros agentes antirretrovirales.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): reacciones de hipersensibilidad entre las que se incluyen broncoespasmo, fiebre, prurito, edema facial y rash (maculopapular o bulloso).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aparición de diabetes mellitus o exacerbación de diabetes mellitus existente.

Trastornos vasculares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumento de hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos.

Trastornos gastrointestinales:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensión abdominal.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vómitos, pancreatitis/aumento de la amilasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco Frecuentes – Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Muy raras ($\leq 0,01\%$), incluyendo notificaciones aisladas: Eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Se ha comunicado un aumento de la CPK, mialgia, miositis y rabdomiólisis con PIs, particularmente en combinación con los análogos de nucleósidos.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (véase apartado 4.4).

Síndrome de Reconstitución Inmune: Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (véase apartado 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La experiencia humana de sobredosificación aguda con VIRACEPT es limitada. No existe un antídoto específico para la sobredosificación con nelfinavir. Si está indicado, la eliminación del nelfinavir no absorbido debe realizarse mediante emesis o lavado gástrico. Para ayudar a extraer el nelfinavir no absorbido puede administrarse también carbón activado. Es improbable extraer de la sangre una proporción significativa del mismo mediante diálisis debido a la alta unión a proteínas que presenta el nelfinavir.

La sobredosis de nelfinavir se podría asociar a la prolongación del intervalo QT del ECG, desde un punto de vista teórico (véase también apartado 5.3). Este hecho justifica la necesidad de vigilar a los pacientes con sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antiviral, código ATC J05A E04.

Mecanismo de acción: la proteasa del VIH es una enzima necesaria para la rotura proteolítica de los precursores de poliproteína viral en proteínas individuales halladas en el VIH infeccioso. La división de estas poliproteínas virales es esencial para la maduración del virus infeccioso. Nelfinavir se une reversiblemente a la parte activa de la proteasa del VIH e impide la división de las poliproteínas, dando lugar a la formación de partículas virales inmaduras, no infecciosas.

Actividad antiviral *in vitro*: se ha demostrado la actividad antiviral de nelfinavir *in vitro* en líneas celulares linfoblastoides, linfocitos de sangre periférica y monocitos/macrófagos, tanto en infecciones agudas como crónicas del VIH. Se demostró que nelfinavir era activo frente a un amplio espectro de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 y del VIH-2 cepa ROD. La CE_{95} (concentración eficaz en un 95 %) de nelfinavir, varió de 7 a 111 nM (media de 58 nM). Nelfinavir demostró efectos entre aditivos y sinérgicos frente al VIH en combinación con los inhibidores de la transcriptasa inversa, zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T), sin aumentar la citotoxicidad.

Resistencia al fármaco: Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH con una susceptibilidad reducida al nelfinavir. Se monitorizaron aislados de VIH tomados de pacientes seleccionados, tratados con nelfinavir solo o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa en lo relativo a cambios fenotípicos (n=19) y genotípicos (n=195, 157 de los cuales fueron evaluables) en los ensayos clínicos, durante un periodo de 2 a 82 semanas. En > 10 % de los pacientes con aislados evaluables se detectaron una o más mutaciones de la proteasa viral en las posiciones aminoacídicas 30, 35, 36, 46, 71, 77 y 88. De los 19 pacientes a los que se les hizo un análisis fenotípico y genotípico en los aislados clínicos, 9 aislados de pacientes mostraron una susceptibilidad reducida (de 5 a 93 veces) al nelfinavir *in vitro*. Los aislados de los 9 pacientes poseían una o más mutaciones en el gen de la proteasa. La posición del aminoácido 30 pareció ser el lugar de mutación más frecuente.

La incidencia global de la mutación D30N en la proteasa viral de los aislados evaluables (n=157) de los pacientes que recibían nelfinavir en monoterapia o nelfinavir en combinación con zidovudina y lamivudina o estavudina fue del 54,8 %. La incidencia global de otras mutaciones asociadas con resistencia primaria a PIs fue del 9,6 % para la sustitución L90M, mientras que las sustituciones en las posiciones 48, 82 y 84 no se observaron.

Resistencia cruzada: Los aislados de VIH obtenidos de 5 pacientes durante el tratamiento con nelfinavir mostraron un descenso de 5 a 93 veces en la susceptibilidad al nelfinavir *in vitro* cuando se comparaban con los aislados correspondientes en la basal, pero no demostraron un descenso concordante en la susceptibilidad a indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir *in vitro*. A la inversa, tras el tratamiento con ritonavir, 6 de los 7 aislados clínicos con susceptibilidad reducida a ritonavir (de 8- a 113 veces) *in vitro* en comparación con la basal también mostraron una disminución de la susceptibilidad a nelfinavir *in vitro* (de 5 a 40 veces). Un aislado VIH obtenido de un paciente en tratamiento con saquinavir mostró susceptibilidad reducida a saquinavir (7 veces) pero no demostró una disminución concordante en la susceptibilidad al nelfinavir. La resistencia cruzada entre nelfinavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable debido a los diferentes enzimas diana implicados. Aislados clínicos (n=5) con susceptibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, o nevirapina permanecen totalmente susceptibles a nelfinavir *in vitro*.

Datos clínicos farmacodinámicos: se ha documentado que el tratamiento con nelfinavir solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales reduce la carga viral y aumenta los recuentos de células CD4 en pacientes seropositivos VIH-1. Las reducciones observadas en el ARN del VIH con el tratamiento en monoterapia de nelfinavir fueron menos pronunciadas y de menor duración. En varios estudios en que participaron pacientes infectados por el VIH-1 se evaluaron los efectos de nelfinavir (solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales) sobre los marcadores biológicos de actividad de la enfermedad, el recuento de células CD4 y el ARN viral.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado frente al régimen TID con comprimidos de 250 mg de VIRACEPT en pacientes que nunca recibieron tratamiento con PIs, principalmente. Un estudio abierto, randomizado, compara la supresión del ARN del VIH con 1250 mg de nelfinavir BID frente a 750 mg de nelfinavir TID en pacientes naïve a los PIs, que además recibían estavudina (30-40 mg BID) y lamivudina (150 mg BID).

Proporción de pacientes con niveles de ARN del VIH por debajo del límite inferior de cuantificación (técnicas sensible y ultrasensible) a la Semana 48				
Técnica	Análisis	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	IC 95 %
Sensible	Datos observados	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)
Ultrasensible	Datos observados	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= Última observación arrastrada

ITT = Intención de tratamiento

NC = F: no completados = fallos

El régimen BID produce un aumento de los niveles plasmáticos máximos de nelfinavir, estadísticamente significativos, en comparación al régimen TID. Se observaron pequeñas diferencias en otros parámetros farmacocinéticos no significativas estadísticamente, sin indicar tendencias favorables de un régimen frente al otro. Aunque el estudio 542 no mostró diferencias significativas de eficacia entre los dos regímenes, en una población de pacientes predominantemente naïve a la terapia antirretroviral, se desconoce el significado de estos hallazgos en pacientes que han recibido tratamiento antirretroviral previo.

En un estudio de 297 pacientes VIH-1 seropositivos tratados con zidovudina y lamivudina más nelfinavir (a 2 dosis diferentes) o con zidovudina y lamivudina sola, la media basal del recuento de células CD4 fue 288 células/mm³ y la media basal en plasma del ARN del VIH fue 5,21 log₁₀ copias/ml (160,394 copias/ml). El descenso medio en plasma del ARN del VIH al utilizar el ensayo PCR (< 400 copias/ml) a las 24 semanas fue del 2,33 log₁₀ en pacientes que recibían tratamiento en combinación con 750 mg de nelfinavir TID, comparado con el 1,34 log₁₀ en pacientes tratados solo con zidovudina y lamivudina. A las 24 semanas, el porcentaje de pacientes cuyos niveles en plasma

del ARN del VIH habían descendido por debajo del límite de detección del ensayo (< 400 copias/ml) fue del 81 % en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID más zidovudina y lamivudina, y del 8 % en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. La media del recuento de células CD4 a las 24 semanas se vio aumentada en aproximadamente 150 células/mm³ en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina, y en aproximadamente 95 células/mm³ en el tratado con zidovudina y lamivudina. A las 48 semanas, aproximadamente el 75 % de los pacientes tratados con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina permanecieron por debajo del nivel de detección del ensayo (< 400 copias/ml); en este grupo en los recuentos de células CD4 el aumento medio fue de 198 células/mm³ a las 48 semanas.

No se han observado diferencias importantes en la seguridad o tolerabilidad entre los grupos de dosificación BID y TID, con la misma proporción de pacientes en cada brazo que experimentaba reacciones adversas de cualquier intensidad, independientemente de la relación con la medicación del ensayo.

Los niveles plasmáticos de algunos inhibidores de la proteasa del VIH-1, metabolizados principalmente por la CYP3A4, pueden aumentar al administrarse con dosis bajas de ritonavir, el cual es un inhibidor de este metabolismo. El modelo de tratamiento para varios inhibidores de proteasas, sometidos a esta interacción, requiere la coadministración de dosis bajas de ritonavir (“potenciación”) con el objeto de aumentar los niveles plasmáticos y optimizar la eficacia antiviral. Los niveles plasmáticos de nelfinavir, metabolizado principalmente por la CYP2C19 y solo parcialmente por la CYP3A4, no aumentan mucho al administrarse junto con ritonavir y, por tanto, la coadministración de nelfinavir con dosis bajas de ritonavir no parece ser beneficiosa. Se han comparado, en dos estudios, la seguridad y la eficacia de nelfinavir (sin potenciar) frente a inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, cada uno en combinación con otros agentes antirretrovirales.

El estudio M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego de 653 pacientes naïve al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID n=326) frente a nelfinavir (750 mg TID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y estavudina (40 mg dos veces al día). La mediana del ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,98 log₁₀ copias/ml y de 5,01 log₁₀ copias/ml en los grupos tratados con nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 232 células/mm³ en ambos grupos. En la semana 48, el 63 % de los pacientes tratados con nelfinavir y el 75 % de los tratados con lopinavir/ritonavir tenían < 400 copias/ml de ARN del VIH-1, mientras que el 52 % de los pacientes con nelfinavir y el 67 % de los pacientes con lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, pérdida = fallo). El incremento medio del recuento de células CD4+ desde el inicio del tratamiento hasta la semana 48 fue de 195 células/mm³ y 207 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. Durante las 48 semanas de tratamiento, un porcentaje mayor de pacientes, estadísticamente significativo, en el brazo de lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en comparación con el brazo de nelfinavir.

El estudio APV30002 es un ensayo aleatorizado, abierto de 649 pacientes con enfermedad avanzada por VIH y naïve al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg QD n=322) frente a nelfinavir (1250 mg BID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y abacavir (300 mg dos veces al día). La mediana del ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,8 log₁₀ copias/ml en ambos grupos de tratamiento. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 177 y 166x10⁶ células/l en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir respectivamente. En la semana 48, se demostró no inferioridad en el 68 % de los pacientes del grupo tratado con nelfinavir y el 69 % de los pacientes tratados con fosamprenavir/ritonavir, teniendo < 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma mientras que el 53 % de los pacientes con nelfinavir y el 55 % de los pacientes con fosamprenavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, rebote/suspensión = fallo). El incremento de la mediana del recuento de células CD4+ después de 48 semanas fue de 207 y de 203 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir, respectivamente. El fallo virológico fue mayor en el grupo de nelfinavir (17 %) que en el grupo de fosamprenavir/ritonavir (7 %). El desarrollo de resistencia al tratamiento con NRTI fue

significativamente menos frecuente con fosamprenavir/ritonavir comparado con nelfinavir (13 % versus 57 %; $p < 0,001$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de nelfinavir han sido evaluadas en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH. No se observaron diferencias sustanciales entre los voluntarios sanos y los pacientes infectados por el VIH.

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de nelfinavir se alcanzaron, generalmente, entre las 2 y las 4 horas después de la administración de dosis orales individuales o múltiples de 500 a 750 mg (de dos a tres comprimidos de 250 mg), con alimentos.

Después de dosis múltiples de 750 mg cada 8 horas durante 28 días (estado de equilibrio), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{\max}) fueron de un promedio de 3-4 $\mu\text{g/ml}$ y las concentraciones plasmáticas previas a la dosis siguiente (mínimas) fueron de 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Después de dosis únicas, se observó en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir un aumento mayor que el proporcional a la dosis; sin embargo, esto no se observó después de dosis múltiples.

En un estudio farmacocinético en pacientes VIH-positivo se compararon dosis múltiples de 1250 mg dos veces al día (BID) con dosis múltiples de 750 mg tres veces al día (TID) durante 28 días. Los pacientes que recibían VIRACEPT BID ($n=10$) alcanzaron una C_{\max} de nelfinavir de $4,0 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de $2,2 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$ y $0,7 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Los pacientes que recibieron VIRACEPT TID ($n=11$) alcanzaron concentraciones máximas en plasma (C_{\max}) de $3,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de $1,4 \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$ y $1,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ respectivamente. Las diferencias entre las concentraciones mínimas de la mañana, la tarde y la noche, en las pautas posológicas BID y TID, también se observaron en voluntarios sanos que recibieron medicación a intervalos precisos de 8 ó 12 horas.

La farmacocinética de nelfinavir fue similar durante las administraciones BID y TID. En pacientes, el AUC_{0-24} de nelfinavir con la administración de 1250 mg BID fue $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=10$) y con la administración de 750 mg TID fue $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($n=11$). Las exposiciones a cantidades mínimas del fármaco permanecen al menos veinte veces mayores que la media IC_{95} a lo largo del intervalo de dosis para ambos regímenes. No se ha establecido la relevancia clínica de la relación de las medidas *in vitro* con la potencia del fármaco y los hallazgos clínicos. Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de nelfinavir mayores a las proporcionales a la dosis, tras la administración de dosis individuales; sin embargo, este hecho no se ha observado tras la administración múltiple.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de VIRACEPT.

Efecto de los alimentos sobre la absorción gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo, fueron consistentemente de 2 a 3 veces mayores cuando la administración se hizo con alimentos que cuando se hizo en ayunas. El aumento en las concentraciones plasmáticas con los alimentos fue independiente del contenido en grasa de las comidas. El efecto del contenido de la comida sobre la exposición a nelfinavir se ha investigado en un estudio empleando la formulación de comprimidos recubiertos con película de 250 mg. El AUC y la C_{\max} de nelfinavir en el estado de equilibrio fueron respectivamente un 15 % y un 20 % superiores cuando las dosis se administraron tras una comida de 800 kcal/50 % de grasas, que tras una comida ligera (350 kcal/33 % de grasa), lo que sugiere que durante la administración múltiple, el contenido de la comida tiene un efecto menor sobre la exposición a nelfinavir de lo que cabría esperar de los datos obtenidos en los estudios de dosis única.

Distribución: tanto en animales como en humanos, los volúmenes de distribución calculados (2-7 l/kg) excedieron el agua corporal total, lo que sugiere una penetración extensa de nelfinavir en los tejidos. Aunque no se han llevado a cabo estudios en humanos, los estudios con una dosis única de 50 mg/kg de nelfinavir- C^{14} en ratas demostraron que las concentraciones en el cerebro eran menores

que en otros tejidos, pero excedían la CE_{95} para la actividad antiviral *in vitro*. El nelfinavir en suero presenta una alta unión a proteínas ($\geq 98\%$).

Metabolismo: después de una dosis oral única de 750 mg de nelfinavir- C^{14} el 82 – 86 % de la radiactividad plasmática total correspondía a nelfinavir inalterado. *In vitro*, las isoformas del citocromo P-450 múltiple, tales como la CYP3A, la CYP2C19/C9 y la CYP2D6, son responsables del metabolismo de nelfinavir. Se encontró en plasma un metabolito oxidativo principal y varios secundarios.

El metabolito oxidativo principal, M8 (terc-butilhidroxinelfinavir), presentó *in vitro* una actividad antiviral igual a la del fármaco de origen y su formación está catalizada por el citocromo polimórfico CYP2C19. La posterior degradación del metabolito M8 parece estar catalizada por la CYP3A4. En sujetos con una actividad normal de la CYP2C19, los niveles plasmáticos de este metabolito fueron aproximadamente del 25 % de la concentración plasmática total relacionada con nelfinavir. Se espera que en los metabolizadores pobres de la CYP2C19, o en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP2C19 (véase apartado 4.5), los niveles plasmáticos de nelfinavir sean elevados, mientras que los de terc-butilhidroxinelfinavir, insignificantes o no medibles. Datos clínicos limitados sugieren que los pacientes con concentraciones plasmáticas del metabolito muy bajas o no medibles y con concentraciones de nelfinavir elevadas no muestran una respuesta virológica reducida o un perfil de seguridad diferente en comparación con la población total del estudio.

Eliminación: los valores estimados del aclaramiento oral después de dosis individuales (24-33 l/hora) y múltiples (26-61 l/hora) indican que nelfinavir presenta una biodisponibilidad hepática entre media y alta. La vida media terminal en plasma fue generalmente de 3,5 a 5 horas. La mayor parte (87 %) de una dosis oral de 750 mg que contenía nelfinavir- C^{14} se recuperó en las heces; la radiactividad fecal total comprendió nelfinavir (22 %) y numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Solamente el 1-2 % de la dosis se recuperó en la orina, siendo el nelfinavir inalterado el componente principal.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Farmacocinética en niños y pacientes ancianos: El aclaramiento de nelfinavir, administrado por vía oral, en niños de 2 a 13 años de edad es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que en adultos, con una gran variabilidad entre los pacientes. La administración de VIRACEPT polvo para uso oral o comprimidos con los alimentos, a una dosis de aproximadamente 25-30 mg/kg tres veces al día, alcanza concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio similares a las de los pacientes adultos que reciben 750 mg tres veces al día.

En un estudio abierto prospectivo, se investigó la farmacocinética de los regímenes de VIRACEPT BID y TID en 18 niños infectados por VIH, con edades comprendidas entre 2-14 años. Los niños que pesaban menos de 25 kg recibieron 30-37 mg/kg de nelfinavir TID ó 45-55 mg/kg de nelfinavir BID. Los niños con un peso por encima de los 25 kg recibieron 750 mg TID ó 1250 mg BID.

Los valores de C_{min} , C_{max} y del AUC_{0-24} fueron todos significativamente superiores con el régimen BID, en comparación con el régimen TID. Además, en la posología de dos veces al día, 14 de 18 (78 %) y 11 de 18 (61 %) alcanzaron valores de C_{min} de 1-3 $\mu\text{g/ml}$ y valores de C_{max} de 3-4 $\mu\text{g/ml}$, mientras que en la posología TID solo 4 de 18 (22 %) y 7 de 18 (39 %) alcanzaron estos valores.

No existen datos disponibles en pacientes ancianos.

Farmacocinética en pacientes con alteración hepática:

La farmacocinética de nelfinavir, después de una dosis única de 750 mg, fue estudiada en pacientes con alteración hepática y en voluntarios sanos. Se observó un incremento del 49 %-69 % en el AUC de nelfinavir en los grupos con alteración hepática con una insuficiencia del tipo Child-Turcotte grados A a C, en comparación con el grupo de voluntarios sanos. No se puede recomendar una dosis específica para nelfinavir en base a los resultados de este estudio.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los estudios *in vitro*, los canales cardíacos de potasio procedentes de clonados humanos (hERG) fueron inhibidos por concentraciones elevadas de nelfinavir y de su metabolito activo M8. Los canales de potasio hERG resultaron inhibidos en un 20 % a concentraciones de nelfinavir y M8 de cuatro a cinco veces, y de unas setenta veces por encima de los niveles terapéuticos medios de fármaco libre en humanos, respectivamente. Por el contrario, no se encontraron efectos que sugirieran la prolongación del intervalo QT en el ECG para dosis similares en perros o en el tejido cardíaco aislado. Se desconoce la relevancia clínica de los datos *in vitro*. Sin embargo, en base a los datos de los productos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, un bloqueo de más del 20 % de los canales de potasio hERG podría ser relevante clínicamente. Por consiguiente, el potencial de prolongación QT se deberá considerar en los casos de sobredosis (véase apartado 4.9).

Toxicidad aguda y crónica: se llevaron a cabo estudios de toxicidad oral aguda y crónica en ratones (500 mg/kg/día), ratas (hasta 1.000 mg/kg/día) y monos (hasta 800 mg/kg/día). En las ratas hubo un aumento en el peso del hígado e hipertrofia tiroidea foliculo-celular relacionada con la dosis. En los monos se observó pérdida de peso y una desmejora física general, junto con evidencia general de toxicidad gastrointestinal.

Mutagénesis: los estudios *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, han demostrado que nelfinavir no presenta actividad mutagénica ni genotóxica.

Carcinogénesis: Los estudios de carcinogénesis se han realizado durante dos años con la administración oral de nelfinavir mesilato a ratones y ratas. No hay indicios que sugieran un efecto oncogénico en ratones tras la administración oral de hasta 1000 mg/kg/día. La administración de 1000 mg/kg/día a ratas produjo un aumento de la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas y de carcinoma, en relación con los controles. Las exposiciones sistémicas fueron 3 y 4 veces las administradas a humanos como dosis terapéuticas. La administración de 300 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas. El tratamiento crónico de ratas con nelfinavir ha demostrado que produce efectos consistentes con la inducción enzimática, que predispone a las ratas, pero no a los humanos, a neoplasmas tiroideos. El peso de la evidencia indica que es improbable que nelfinavir sea carcinogénico en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

El polvo para uso oral contiene celulosa microcristalina, maltodextrina, fosfato potásico dibásico, crospovidona, hipromelosa, aspartamo (E951), palmitato de sacarosa y aromas naturales y artificiales.

6.2 Incompatibilidades

VIRACEPT polvo para uso oral no debe mezclarse con sustancias ácidas debido al sabor (véase apartado 4.2).

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral se comercializa en frascos de plástico de HDPE, con cierres de seguridad de polipropileno con un revestimiento de polietileno. Cada frasco contiene 144 gramos de polvo oral, y está provisto de cucharas de polipropileno de 1 gramo (blanca) y de 5 gramos (azul).

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22.1.1998 / 3.2.2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VIRACEPT 250 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VIRACEPT 250 mg comprimidos contiene 292,25 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 250 mg de nelfinavir (como base libre).

Lista de excipientes, véase apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VIRACEPT, en combinación con agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes y niños de 3 años o mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

En pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa (PIs), la elección de nelfinavir deberá basarse en estudios de resistencia viral individualizados y en su historia de tratamiento.

Véase apartado 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia con VIRACEPT debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Los comprimidos de VIRACEPT se administran por vía oral y siempre deberán ingerirse con comida (véase apartado 5.2).

Pacientes mayores de 13 años: La posología recomendada de VIRACEPT comprimidos es de 1250 mg (cinco comprimidos de 250 mg) dos veces al día (BID) ó 750 mg (tres comprimidos de 250 mg) tres veces al día (TID), por vía oral.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado frente al régimen TID, principalmente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con PIs (véase apartado 5.1, propiedades farmacodinámicas).

Pacientes de 3 a 13 años de edad: La dosis de inicio recomendada para niños es de 50-55 mg/kg BID o de 25 a 30 mg/kg de peso corporal por dosis si se usa en régimen TID. Para los niños que no pueden tomar comprimidos, puede administrarse VIRACEPT polvo para uso oral (véase el Resumen de las características del producto de VIRACEPT polvo para uso oral).

La dosis de VIRACEPT comprimidos recomendada para su administración **a niños de 3 a 13 años de edad, dos veces al día**, es la siguiente:

<u>Peso Corporal</u> kg	<u>Número de</u> <u>Comprimidos de VIRACEPT 250 mg por</u> <u>dosis*</u>
de 18 a < 22	4
≥ 22	5

La dosis de VIRACEPT comprimidos recomendada para su administración **a niños de 3 a 13 años de edad, tres veces al día**, es como sigue:

<u>Peso corporal</u> kg	<u>Número de</u> <u>Comprimidos de VIRACEPT 250 mg por</u> <u>dosis*</u>
de 18 a < 23	2
≥ 23	3

*Véase el Resumen de las características del producto de VIRACEPT polvo para uso oral para pacientes con un peso corporal inferior a 18 kg.

Alteración renal y hepática: no se cuenta con datos específicos para pacientes con alteración renal, por lo cual no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas. Nelfinavir se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado. No se dispone de datos suficientes de pacientes con alteración hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones posológicas (véase apartado 5.2). Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con las funciones hepática y renal alteradas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante con medicamentos con índice terapéutico estrecho y que son sustratos de la CYP3A4 (p.ej., terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo; véase apartado 4.5).

Administración concomitante con rifampicina (véase apartado 4.5).

Las preparaciones a base de hierbas, que contienen Hipérico (*Hypericum perforatum*), no deben tomarse durante el tratamiento con nelfinavir, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de reducción de los efectos clínicos de nelfinavir (véase apartado 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe comunicar a los pacientes que VIRACEPT no cura la infección por VIH, por lo que pueden continuar contrayendo infecciones y otras enfermedades asociadas a la enfermedad causada por el VIH, y que VIRACEPT no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad causada por el VIH a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Para su uso durante el embarazo y la lactancia, véase apartado 4.6.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por

Pneumocystis carinii. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Hepatopatía:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de nelfinavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estas especialidades farmacéuticas.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Alteración Renal:

Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con la función renal alterada (véase apartado 4.2).

No se han establecido la seguridad y la actividad de nelfinavir en niños menores de 3 años.

Se recomienda precaución siempre que se co-administre VIRACEPT con medicamentos que son inductores o inhibidores y/o sustratos de la CYP3A4; tales combinaciones pueden requerir un ajuste de dosis (véanse también los apartados 4.3, 4.5 y 4.8)

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina y lovastatina se metabolizan principalmente a través de la isoenzima CYP3A4, por tanto no está recomendado el uso concomitante de VIRACEPT con simvastatina o lovastatina debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis. Se debe tener precaución si se utiliza VIRACEPT con atorvastatina, que se metaboliza en menor grado por la CYP3A4. En esta situación se debe valorar una reducción de la dosis de atorvastatina. Si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina (véase 4.5).

Se deben tomar precauciones especiales cuando se prescriba sildenafil en pacientes que estén tomando PIs, incluyendo nelfinavir. Se prevé que la co-administración de PIs con sildenafil produzca un incremento sustancial de la concentración de sildenafil y pueda desembocar en un aumento de las reacciones adversas asociadas a sildenafil, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo (véase apartado 4.5).

Los inductores potentes de la CYP3A (p. ej. fenobarbital y carbamacepina) pueden reducir las concentraciones de nelfinavir en plasma. El médico debe considerar otras alternativas posibles cuando el paciente esté tomando VIRACEPT (véanse los apartados 4.3 y 4.5).

VIRACEPT puede producir un descenso del AUC de la fenitoína; por consiguiente, se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína mientras se esté usando en combinación con VIRACEPT (véase apartado 4.5).

El AUC de la metadona puede disminuir cuando se coadministra con VIRACEPT; por lo que puede ser necesario realizar un ajuste al alza de la posología de la metadona, durante el uso concomitante con VIRACEPT (véase apartado 4.5).

La administración simultánea de anticonceptivos orales combinados, que contienen noretindrona y 17 α -etinilestradiol, con VIRACEPT produjo un descenso en el AUC de los fármacos anticonceptivos; por lo que se debe considerar el empleo de medidas anticonceptivas alternativas (véase apartado 4.5).

Se han comunicado nuevos comienzos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían PIs. En algunos de estos casos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban condiciones médicas confusas, algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Se han dado casos de aumentos de hemorragia que incluyen hemartrosis y hematomas de piel espontáneos, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con PIs. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó el tratamiento con PIs o se reinstauró en caso de que se hubiera suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (PIs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (véase apartado 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nelfinavir se metaboliza principalmente a través de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19 del citocromo P450 (véase apartado 5.2). La administración concomitante con medicamentos que sean sustrato de la CYP3A4 y que tengan un índice terapéutico estrecho (p.ej. terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo) está contraindicada (véase el apartado 4.3 y más adelante).

Se debe tener precaución cuando se co-administren medicamentos que inducen la CYP3A o medicamentos potencialmente tóxicos que son metabolizados por la CYP3A (véase el apartado 4.3 y más adelante). En base a los datos *in vitro*, es improbable que nelfinavir inhiba otras isoformas de citocromo P450 a concentraciones dentro del rango terapéutico.

Otros antirretrovirales:

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (NRTIs):

No se han observado interacciones clínicamente significativas entre nelfinavir y los análogos de nucleósidos (específicamente zidovudina más lamivudina, estavudina y estavudina más didanosina). Actualmente, no hay evidencia de una eficacia inadecuada de la zidovudina en el SNC que pudiera estar asociada con una ligera reducción de los niveles plasmáticos de zidovudina cuando se co-administra con nelfinavir. Como se recomienda que la didanosina se administre con el estómago vacío, VIRACEPT debe administrarse (con alimentos) una hora después o más de 2 horas antes de administrarse la didanosina.

Otros inhibidores de la proteasa (PIs):

Ritonavir: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir seguida de 3 dosis de 500 mg de ritonavir, dos veces al día, causó un aumento del 152 % en el AUC y un aumento del 156 % en la vida media de eliminación de nelfinavir. La administración de una dosis única de 500 mg de ritonavir a continuación de seis dosis de 750 mg de nelfinavir, tres veces al día, produjeron un aumento mínimo del AUC del ritonavir (8 %). La adición de una dosis baja de ritonavir (100 ó 200 mg BID) a 1250 mg de nelfinavir BID produjo un incremento del AUC plasmático de nelfinavir del 20 % tras la administración de la mañana, y del 39 % después de la administración de la noche, una vez alcanzado el estado de equilibrio. El AUC del metabolito del nelfinavir M8 aumentó aproximadamente un 74 % y un 86 % tras las administraciones de la mañana y de la noche, respectivamente (véase apartado 5.2 en lo relativo a la formación del M8 y su posterior metabolización). No se observaron diferencias significativas entre las dosis bajas de ritonavir (100 ó 200 mg BID) en cuanto a sus efectos sobre los AUCs de nelfinavir y del metabolito M8. No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos.

Indinavir: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir después de 800 mg de indinavir, cada 8 horas, durante 7 días, dio lugar a un aumento del 83 % en el AUC de nelfinavir y a un aumento del 22 % en la vida media de eliminación de nelfinavir. La administración de una dosis única de 800 mg de indinavir después de 750 mg de nelfinavir, tres veces al día, durante 7 días, dio lugar a un aumento del 51 % en el AUC de indinavir, con un aumento de cinco veces en las concentraciones mínimas medidas a las 8 horas, pero ningún aumento en las concentraciones máximas. No se ha establecido la seguridad de esta combinación.

Saquinavir cápsulas de gelatina blanda: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir después de 1200 mg de saquinavir cápsulas de gelatina blanda, tres veces al día, durante 4 días, dio lugar a un aumento del 30 % en el AUC de nelfinavir. La administración de una dosis única de 1200 mg de saquinavir cápsulas de gelatina blanda después de 750 mg de nelfinavir tres veces al día, durante 4 días, dio lugar a un aumento del 392 % en el AUC de saquinavir.

Amprenavir: la administración conjunta de 800 mg de amprenavir TID con 750 mg de nelfinavir TID produjo un pequeño aumento en el AUC plasmático de nelfinavir y amprenavir, y un incremento del 189 % de la C_{min} de amprenavir. Cuando nelfinavir se administra en combinación con amprenavir no es necesario realizar ajustes en la dosis de cada uno de estos fármacos.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (NNRTIs):

Efavirenz: La co-administración de 600 mg de efavirenz, una vez al día (qd), con 750 mg de nelfinavir TID dio lugar a un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de nelfinavir sin que se modificara el AUC de efavirenz. No es necesario realizar un ajuste de dosis cuando efavirenz se administra con VIRACEPT.

Delavirdina: La co-administración de 750 mg de nelfinavir TID con 400 mg de delavirdina TID produjo un incremento del 107 % en el AUC de nelfinavir y un 31 % de descenso en el AUC de delavirdina. No se ha establecido la seguridad de esta combinación, por lo que no se recomienda su uso.

Nevirapina: la evidencia actual sugiere que no es probable que se produzca una interacción clínicamente relevante cuando se co-administra 750 mg de nelfinavir TID y 200 mg de nevirapina BID. No es necesario realizar un ajuste de dosis cuando nevirapina se administra con VIRACEPT.

Inductores metabólicos de enzimas: la rifampicina reduce los valores del AUC plasmático de nelfinavir en un 82 % por lo que su uso concomitante con nelfinavir está contraindicado (véase apartado 4.3). Otros inductores potentes de la CYP3A (p. ej., fenobarbital, carbamacepina) también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nelfinavir. Si el tratamiento con tales medicamentos está justificado, el médico debe considerar el uso de alternativas cuando el paciente esté tomando VIRACEPT.

Rifabutin: La co-administración de 750 mg de nelfinavir, TID, y 300 mg de rifabutin, una vez al día, causa una reducción del 32 % en el AUC plasmático de nelfinavir y un aumento del 207 % en el AUC plasmático de rifabutin (véase también apartado 4.4). En la co-administración de 750 mg de nelfinavir TID con la mitad de la dosis estándar de rifabutin, 150 mg una vez al día, se produjo un descenso del 23 % en el AUC plasmático de nelfinavir y un incremento del 83 % en el AUC plasmático de rifabutin. Por el contrario, la co-administración de 1250 mg de VIRACEPT BID con la mitad de la dosis estándar de rifabutin, 150 mg una vez al día, no produjo ningún cambio en el AUC de nelfinavir en plasma. Cuando se co-administran nelfinavir, 750 mg TID ó 1250 mg BID y rifabutin, es necesario reducir la posología de esta última a 150 mg, una vez al día.

Fenitoína: La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID con 300 mg de fenitoína, una vez al día, no cambió la concentración de nelfinavir. Sin embargo, los valores del AUC de fenitoína y fenitoína libre se redujeron en un 29 % y 28 % respectivamente, al administrarla junto con nelfinavir. No se recomienda un ajuste de la dosis de nelfinavir. Se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína durante su administración simultánea con nelfinavir.

Hipérico (*Hypericum perforatum*): los niveles plasmáticos de nelfinavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de hierbas que contienen Hipérico (*Hypericum perforatum*). Esto es debido a que el Hipérico produce la inducción de enzimas metabolizantes de medicamentos y/o de proteínas transportadoras. Las preparaciones a base de hierbas, que contienen Hipérico, no se deben usar concomitantemente con VIRACEPT. Si un paciente está tomando Hipérico, se debe interrumpir el Hipérico, comprobar los niveles virales y si es posible los niveles de nelfinavir. Los niveles de nelfinavir pueden aumentar al interrumpir la administración del Hipérico, y la dosis de VIRACEPT puede necesitar ajuste. El efecto inductor del Hipérico puede permanecer durante al menos 2 semanas, después de cesar el tratamiento (véase apartado 4.3).

Inhibidores metabólicos de enzimas: la co-administración de nelfinavir y un inhibidor potente de la CYP3A, ketoconazol, dio lugar a un aumento del 35 % del AUC plasmático del nelfinavir. Este cambio no se considera clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis cuando se co-administran ketoconazol y VIRACEPT. Considerando los perfiles metabólicos, no se espera que ocurran interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con otros inhibidores específicos de la CYP3A (p.ej. fluconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina); sin embargo no se puede excluir esta posibilidad.

Se podría esperar que la co-administración de nelfinavir con inhibidores de la CYP2C19 (p.ej., fluconazol, fluoxetina, paroxetina, omeprazol, lansoprazol, imipramina, amitriptilina y diazepam) redujera la conversión de nelfinavir a su principal metabolito activo M8 (terc-butilhidroxinelfinavir) y simultáneamente aumentasen los niveles plasmáticos de nelfinavir (véase apartado 5.2). Datos limitados obtenidos de ensayos clínicos de pacientes que recibieron uno o más de estos medicamentos junto con nelfinavir indicaron que no es de esperar un efecto clínicamente significativo sobre la seguridad y eficacia de estos pacientes. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que se produzca tal efecto.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: VIRACEPT produce un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan principalmente por la CYP3A4, como lovastatina y simvastatina. La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID y 20 mg de simvastatina, una vez al día, incrementó un 506 % el AUC plasmático de la simvastatina. Ya que un aumento en las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiólisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con VIRACEPT. El metabolismo de la atorvastatina es menos dependiente de la CYP3A4. La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID y 10 mg de atorvastatina, una vez al día, incrementó el AUC de la atorvastatina en un 74 %. Cuando se utiliza con VIRACEPT, se recomienda administrar la dosis más baja posible de atorvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de la CYP3A4 y no se esperan interacciones con los PIs. Se recomienda el tratamiento con pravastatina o fluvastatina si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Metadona: La co-administración de 1250 mg de nelfinavir, dos veces al día, con 80 +/- 21 mg de metadona, una vez al día, en pacientes VIH negativos mantenidos con metadona redujo el AUC de la metadona en un 47 %. En este estudio ninguno de los sujetos experimentó síndrome de abstinencia; sin embargo, debido a los cambios farmacocinéticos, podría ocurrir que algunos de los pacientes que recibieron esta combinación de fármacos, experimentasen síndrome de abstinencia y requiriesen una ajuste al alza de la dosis de metadona.

Otras interacciones potenciales (véase también el apartado 4.3): Nelfinavir aumenta las concentraciones plasmáticas de terfenadina; por consiguiente, VIRACEPT no debe administrarse conjuntamente con terfenadina debido al potencial de arritmias cardíacas graves y/o con riesgo para la vida. Como es probable que ocurran interacciones similares con astemizol y cisaprida, VIRACEPT tampoco debe administrarse conjuntamente con estos fármacos. Aunque no se han hecho estudios específicos, los sedantes potentes metabolizados por la CYP3A, tales como triazolam o midazolam, no deben co-administrarse con VIRACEPT debido al potencial de sedación prolongada o a la depresión respiratoria resultante de la inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.

Del mismo modo, la administración conjunta de nelfinavir con amiodarona, quinidina, pimozida y derivados del cornezuelo está contraindicada. En el caso de otros compuestos que son sustratos de la CYP3A (p.ej. bloqueadores de los canales de calcio como el bepridilo, inmunosupresores tales como tacrolimus y ciclosporina, y sildenafil), las concentraciones plasmáticas pueden elevarse cuando estos compuestos se co-administran con VIRACEPT; por lo tanto, se deberá controlar a los pacientes para detectar cualquier toxicidad asociada a tales medicamentos.

Anticonceptivos orales: la administración de 750 mg de nelfinavir tres veces al día y un anticonceptivo oral de combinación que incluye 0,4 mg de noretindrona y 35 µg de 17 α-etinilestradiol durante 7 días, causó en el AUC reducciones del 47 % en el etinilestradiol y del 18 % en la noretindrona. Se deberían considerar medidas anticonceptivas alternativas.

4.6 Embarazo y lactancia

En los estudios de toxicidad reproductiva animal realizados en ratas no se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, a dosis que proporcionaban una exposición sistémica comparable a la observada con la dosis clínica. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. La administración de VIRACEPT durante el embarazo se realizará únicamente si el beneficio esperado justifica un posible riesgo para el feto.

Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no comiencen la lactancia bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH. Los estudios en ratas lactantes demostraron que nelfinavir se excreta en la leche materna. No hay datos disponibles sobre la excreción de nelfinavir en la leche materna humana. Se debe advertir a las madres que interrumpan la lactancia si están siendo tratadas con VIRACEPT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VIRACEPT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia obtenida en los ensayos clínicos con los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT

La seguridad de los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT se estudió en ensayos clínicos controlados con más de 1300 pacientes.

La mayoría de los pacientes de estos estudios recibieron ó 750 mg TID, bien sólo o en combinación con análogos de nucleósidos, ó 1250 mg BID en combinación con análogos de nucleósidos.

La reacción adversa comunicada con más frecuencia entre los pacientes (n=514) que recibieron VIRACEPT, en dos estudios doble ciego en fase III, fue diarrea (70,6 %, n=350). La diarrea fue de intensidad media o moderada en el 97,7 % de estos 350 pacientes. Aunque no se realizaron análisis formales del momento en que apareció la diarrea, por lo general la aparición de diarrea ocurre poco después del inicio del tratamiento con Viracept; es menos probable que ocurra en pacientes que han estado recibiendo VIRACEPT durante periodos más largos de tiempo. Además unos 4000 pacientes \geq 13 años en los programas de amplio acceso (expanded access programmes) recibieron nelfinavir a una dosis de 750 mg, TID. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad media.

Las reacciones adversas de intensidad de moderada a grave, ocurridas durante los dos estudios doble-ciego en fase III, consideradas por los investigadores como al menos posiblemente relacionadas con VIRACEPT o con una relación desconocida, registradas en \geq 2 % de los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de VIRACEPT, TID (n=200) en combinación con análogos de nucleósidos (durante 24 semanas), incluyeron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: diarrea (25,9 %), flatulencia (2,5 %), náuseas (4,5 %),

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: erupción cutánea (3,0 %).

Se dispone de datos de seguridad de hasta 48 semanas procedentes de 554 pacientes en el estudio que compara 1250 mg de VIRACEPT BID (n=344) frente a 750 mg de VIRACEPT TID (n=210), combinados con lamivudina y estavudina en ambos casos. La incidencia de reacciones adversas de intensidad moderada a grave comunicadas por los investigadores como al menos posiblemente relacionadas con VIRACEPT, o con una relación desconocida en \geq 2 % de los pacientes tratados, fue similar para los brazos de tratamiento BID y TID: diarrea (21,2 % frente al 18,2 %), náuseas (2,9 % frente al 3,3 %) y erupción cutánea (1,7 % frente al 1,4 %).

Durante los mismos estudios, las anomalías de laboratorio clínico destacadas (cambio de grado 0 a grado 3 ó 4, o cambio de grado 1 a grado 4), comunicadas en \geq 2 % de los pacientes tratados con 750 mg de VIRACEPT, TID, (durante 24 semanas), incluyeron: aumento de la creatina quinasa (3,9 %) y disminución de neutrófilos (4,5 %). Se dio un aumento destacado de las transaminasas en menos de un 2 % de los pacientes tratados con 750 mg de VIRACEPT TID y en algunos casos acompañado de signos y síntomas clínicos de hepatitis aguda. Algunos de estos pacientes estaban identificados como portadores crónicos de los virus de la hepatitis B y/o C. No hubo diferencias significativas en los acontecimientos adversos comunicados por pacientes tratados con VIRACEPT frente a los grupos control con zidovudina más lamivudina o estavudina sola, a excepción de diarrea.

En el estudio que compara 1250 mg de VIRACEPT BID con 750 mg de VIRACEPT TID, combinados con lamivudina y estavudina en ambos casos, la incidencia de anomalías de laboratorio clínicamente significativas (cambio de grado 0 a grado 3 ó 4, o cambio de grado 1 a grado 4) comunicadas en \geq 2 % de los pacientes fue: AST (2 % frente al 1 %), ALT (3 % frente al 0 %), neutropenia (2 % frente al 1 %).

Experiencia post-comercialización

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización:

Infecciones e infestaciones:

Raras ($\geq 0,01$ % - $\leq 0,1$ %): hepatitis, enzimas hepáticas anormales e ictericia, cuando nelfinavir se combina con otros agentes antirretrovirales.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes ($\geq 0,1$ % - ≤ 1 %): reacciones de hipersensibilidad entre las que se incluyen broncoespasmo, fiebre, prurito, edema facial y rash (maculopapular o bulloso).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aparición de diabetes mellitus o exacerbación de diabetes mellitus existente.

Trastornos vasculares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumento de hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos.

Trastornos gastrointestinales:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensión abdominal.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vómitos, pancreatitis/aumento de la amilasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes – Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Muy raras ($\leq 0,01\%$), incluyendo notificaciones aisladas: Eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Se ha comunicado un aumento de la CPK, mialgia, miositis y rabdomiólisis con PIs, particularmente en combinación con los análogos de nucleósidos.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (véase apartado 4.4).

Síndrome de Reconstitución Inmune: Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (véase apartado 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La experiencia humana de sobredosificación aguda con VIRACEPT es limitada. No existe un antídoto específico para la sobredosificación con nelfinavir. Si está indicado, la eliminación del nelfinavir no absorbido debe realizarse mediante emesis o lavado gástrico. Para ayudar a extraer el nelfinavir no absorbido puede administrarse también carbón activado. Es improbable extraer de la sangre una proporción significativa del mismo mediante diálisis debido a la alta unión a proteínas que presenta el nelfinavir.

La sobredosis de nelfinavir se podría asociar a la prolongación del intervalo QT del ECG, desde un punto de vista teórico (véase también apartado 5.3). Este hecho justifica la necesidad de vigilar a los pacientes con sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antiviral, código ATC: J05A E04.

Mecanismo de acción: la proteasa del VIH es una enzima necesaria para la rotura proteolítica de los precursores de poliproteína viral en proteínas individuales halladas en el VIH infeccioso. La división de estas poliproteínas virales es esencial para la maduración del virus infeccioso. Nelfinavir se une

reversiblemente a la parte activa de la proteasa del VIH e impide la división de las poliproteínas, dando lugar a la formación de partículas virales inmaduras, no infecciosas.

Actividad antiviral *in vitro*: se ha demostrado la actividad antiviral de nelfinavir *in vitro* en líneas celulares linfoblastoides, linfocitos de sangre periférica y monocitos/macrófagos, tanto en infecciones agudas como crónicas del VIH. Se demostró que nelfinavir era activo frente a un amplio espectro de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 y del VIH-2 cepa ROD. La CE₉₅ (concentración eficaz en un 95 %) de nelfinavir, varió de 7 a 111 nM (media de 58 nM). Nelfinavir demostró efectos entre aditivos y sinérgicos frente al VIH en combinación con los inhibidores de la transcriptasa inversa, zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T), sin aumentar la citotoxicidad.

Resistencia al fármaco: Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH con una susceptibilidad reducida al nelfinavir. Se monitorizaron aislados de VIH tomados de pacientes seleccionados, tratados con nelfinavir solo o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa en lo relativo a cambios fenotípicos (n=19) y genotípicos (n=195, 157 de los cuales fueron evaluables) en los ensayos clínicos, durante un periodo de 2 a 82 semanas. En > 10 % de los pacientes con aislados evaluables se detectaron una o más mutaciones de la proteasa viral en las posiciones aminoacídicas 30, 35, 36, 46, 71, 77 y 88. De los 19 pacientes a los que se les hizo un análisis fenotípico y genotípico en los aislados clínicos, 9 aislados de pacientes mostraron una susceptibilidad reducida (de 5 a 93 veces) al nelfinavir *in vitro*. Los aislados de los 9 pacientes poseían una o más mutaciones en el gen de la proteasa. La posición del aminoácido 30 pareció ser el lugar de mutación más frecuente.

La incidencia global de la mutación D30N en la proteasa viral de los aislados evaluables (n=157) de los pacientes que recibían nelfinavir en monoterapia o nelfinavir en combinación con zidovudina y lamivudina o estavudina fue del 54,8 %. La incidencia global de otras mutaciones asociadas con resistencia primaria a PIs fue del 9,6 % para la sustitución L90M, mientras que las sustituciones en las posiciones 48, 82 y 84 no se observaron.

Resistencia cruzada: Los aislados de VIH obtenidos de 5 pacientes durante el tratamiento con nelfinavir mostraron un descenso de 5 a 93 veces en la susceptibilidad al nelfinavir *in vitro* cuando se comparaban con los aislados correspondientes en la basal, pero no demostraron un descenso concordante en la susceptibilidad a indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir *in vitro*. A la inversa, tras el tratamiento con ritonavir, 6 de los 7 aislados clínicos con susceptibilidad reducida a ritonavir (de 8- a 113 veces) *in vitro* en comparación con la basal también mostraron una disminución de la susceptibilidad a nelfinavir *in vitro* (de 5 a 40 veces). Un aislado VIH obtenido de un paciente en tratamiento con saquinavir mostró susceptibilidad reducida a saquinavir (7 veces) pero no demostró una disminución concordante en la susceptibilidad al nelfinavir. La resistencia cruzada entre nelfinavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable debido a los diferentes enzimas diana implicados. Aislados clínicos (n=5) con susceptibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, o nevirapina permanecen totalmente susceptibles a nelfinavir *in vitro*.

Datos clínicos farmacodinámicos: se ha documentado que el tratamiento con nelfinavir solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales reduce la carga viral y aumenta los recuentos de células CD4 en pacientes seropositivos VIH-1. Las reducciones observadas en el ARN del VIH con el tratamiento en monoterapia de nelfinavir fueron menos pronunciadas y de menor duración. En varios estudios en que participaron pacientes infectados por el VIH-1 se evaluaron los efectos de nelfinavir (solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales) sobre los marcadores biológicos de actividad de la enfermedad, el recuento de células CD4 y el ARN viral.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado frente al régimen TID con comprimidos de 250 mg de VIRACEPT en pacientes que nunca recibieron tratamiento con PIs, principalmente. Un estudio abierto, randomizado, compara la supresión del ARN del VIH con 1250 mg de nelfinavir BID frente a 750 mg de nelfinavir TID en pacientes naïve a los PIs, que además recibían estavudina (30-40 mg BID) y lamivudina (150 mg BID).

Proporción de pacientes con niveles de ARN del VIH por debajo del límite inferior de cuantificación (técnicas sensible y ultrasensible) a la semana 48				
Técnica	Análisis	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	IC 95 %
Sensible	Datos observados	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)
Ultrasensible	Datos observados	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= Última observación arrastrada

ITT = Intención de tratamiento

NC = F: no completados = fallos

El régimen BID produce un aumento de los niveles plasmáticos máximos de nelfinavir, estadísticamente significativos, en comparación al régimen TID. Se observaron pequeñas diferencias en otros parámetros farmacocinéticos no significativas estadísticamente, sin indicar tendencias favorables de un régimen frente al otro. Aunque el estudio 542 no mostró diferencias significativas de eficacia entre los dos regímenes, en una población de pacientes predominantemente naïve a la terapia antirretroviral, se desconoce el significado de estos hallazgos en pacientes que han recibido tratamiento antirretroviral previo.

En un estudio de 297 pacientes VIH-1 seropositivos tratados con zidovudina y lamivudina más nelfinavir (a 2 dosis diferentes) o con zidovudina y lamivudina sola, la media basal del recuento de células CD4 fue 288 células/mm³ y la media basal en plasma del ARN del VIH fue 5,21 log₁₀ copias/ml (160,394 copias/ml). El descenso medio en plasma del ARN del VIH al utilizar el ensayo PCR (< 400 copias/ml) a las 24 semanas fue del 2,33 log₁₀ en pacientes que recibían tratamiento en combinación con 750 mg de nelfinavir TID, comparado con el 1,34 log₁₀ en pacientes tratados solo con zidovudina y lamivudina. A las 24 semanas, el porcentaje de pacientes cuyos niveles en plasma del ARN del VIH habían descendido por debajo del límite de detección del ensayo (< 400 copias/ml) fue del 81 % en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina, y del 8 % en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. La media del recuento de células CD4 a las 24 semanas se vio aumentada en aproximadamente 150 células/mm³ en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina, y en aproximadamente 95 células/mm³ en el tratado con zidovudina y lamivudina. A las 48 semanas, aproximadamente el 75 % de los pacientes tratados con 750 mg TID de nelfinavir, más zidovudina y lamivudina permanecieron por debajo del nivel de detección del ensayo (< 400 copias/ml); en este grupo en los recuentos de células CD4 el aumento medio fue de 198 células/mm³ a las 48 semanas.

No se han observado diferencias importantes en la seguridad o tolerabilidad entre los grupos de dosificación BID y TID, con la misma proporción de pacientes en cada brazo que experimentaba reacciones adversas de cualquier intensidad, independientemente de la relación con la medicación del ensayo.

Los niveles plasmáticos de algunos inhibidores de la proteasa del VIH-1, metabolizados principalmente por la CYP3A4, pueden aumentar al administrarse con dosis bajas de ritonavir, el cual es un inhibidor de este metabolismo. El modelo de tratamiento para varios inhibidores de proteasas, sometidos a esta interacción, requiere la coadministración de dosis bajas de ritonavir (“potenciación”) con el objeto de aumentar los niveles plasmáticos y optimizar la eficacia antiviral. Los niveles plasmáticos de nelfinavir, metabolizado principalmente por la CYP2C19 y solo parcialmente por la CYP3A4, no aumentan mucho al administrarse junto con ritonavir y, por tanto, la coadministración de nelfinavir con dosis bajas de ritonavir no parece ser beneficiosa. Se han comparado, en dos estudios, la seguridad y la eficacia de nelfinavir (sin potenciar) frente a inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, cada uno en combinación con otros agentes antirretrovirales.

El estudio M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego de 653 pacientes naïve al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID n=326) frente a nelfinavir (750 mg TID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y estavudina (40 mg dos veces al día). La mediana del ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de

4,98 \log_{10} copias/ml y de 5,01 \log_{10} copias/ml en los grupos tratados con nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 232 células/mm³ en ambos grupos. En la semana 48, el 63 % de los pacientes tratados con nelfinavir y el 75 % de los tratados con lopinavir/ritonavir tenían < 400 copias/ml de ARN del VIH-1, mientras que el 52 % de los pacientes con nelfinavir y el 67 % de los pacientes con lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, pérdida = fallo). El incremento medio del recuento de células CD4+ desde el inicio del tratamiento hasta la semana 48 fue de 195 células/mm³ y 207 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. Durante las 48 semanas de tratamiento, un porcentaje mayor de pacientes, estadísticamente significativo, en el brazo de lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en comparación con el brazo de nelfinavir.

El estudio APV30002 es un ensayo aleatorizado, abierto de 649 pacientes con enfermedad avanzada por VIH y naïve al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg QD n=322) frente a nelfinavir (1250 mg BID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y abacavir (300 mg dos veces al día). La mediana del ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,8 \log_{10} copias/ml en ambos grupos de tratamiento. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 177 y 166x10⁶ células/l en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir respectivamente. En la semana 48, se demostró no inferioridad en el 68 % de los pacientes del grupo tratado con nelfinavir y el 69 % de los pacientes tratados con fosamprenavir/ritonavir, teniendo < 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma mientras que el 53 % de los pacientes con nelfinavir y el 55 % de los pacientes con fosamprenavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, rebote/suspensión = fallo). El incremento de la mediana del recuento de células CD4+ después de 48 semanas fue de 207 y de 203 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir, respectivamente. El fallo virológico fue mayor en el grupo de nelfinavir (17 %) que en el grupo de fosamprenavir/ritonavir (7 %). El desarrollo de resistencia al tratamiento con NRTI fue significativamente menos frecuente con fosamprenavir/ritonavir comparado con nelfinavir (13 % versus 57 %; p<0,001).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de nelfinavir han sido evaluadas en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH. No se observaron diferencias sustanciales entre los voluntarios sanos y los pacientes infectados por el VIH.

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de nelfinavir se alcanzaron, generalmente, entre las 2 y las 4 horas después de la administración de dosis orales individuales o múltiples de 500 a 750 mg (de dos a tres comprimidos de 250 mg), con alimentos. Después de dosis múltiples de 750 mg cada 8 horas durante 28 días (estado de equilibrio), las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) fueron de un promedio de 3-4 $\mu\text{g/ml}$ y las concentraciones plasmáticas previas a la dosis siguiente (mínimas) fueron de 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Después de dosis únicas, se observó en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir un aumento mayor que el proporcional a la dosis; sin embargo, esto no se observó después de dosis múltiples.

En un estudio farmacocinético en pacientes VIH-positivo se compararon dosis múltiples de 1250 mg dos veces al día (BID) con dosis múltiples de 750 mg tres veces al día (TID) durante 28 días. Los pacientes que recibían VIRACEPT BID (n=10) alcanzaron una C_{max} de nelfinavir de 4,0±0,8 $\mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de 2,2±1,3 $\mu\text{g/ml}$ y 0,7±0,4 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Los pacientes que recibieron VIRACEPT TID (n=11) alcanzaron concentraciones máximas en plasma (C_{max}) de 3,0 ± 1,6 $\mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de 1,4 ± 0,6 $\mu\text{g/ml}$ y 1,0 ± 0,5 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. Las diferencias entre las concentraciones mínimas de la mañana, la tarde y la noche, en las pautas posológicas BID y TID, también se observaron en voluntarios sanos que recibieron medicación a intervalos precisos de 8 ó 12 horas.

La farmacocinética de nelfinavir fue similar durante las administraciones BID y TID. En pacientes, el AUC_{0-24} de nelfinavir con la administración de 1250 mg BID fue 52,8 ± 15,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (n=10) y con la

administración de 750 mg TID fue $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ($n=11$). Las exposiciones a cantidades mínimas del fármaco permanecen al menos veinte veces mayores que la media IC95 a lo largo del intervalo de dosis para ambos regímenes. No se ha establecido la relevancia clínica de la relación de las medidas *in vitro* con la potencia del fármaco y los hallazgos clínicos. Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de nelfinavir mayores a las proporcionales a la dosis, tras la administración de dosis individuales; sin embargo, este hecho no se ha observado tras la administración múltiple.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de VIRACEPT.

Efecto de los alimentos sobre la absorción gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo, fueron consistentemente de 2 a 3 veces mayores cuando la administración se hizo con alimentos que cuando se hizo en ayunas. El aumento en las concentraciones plasmáticas con los alimentos fue independiente del contenido en grasa de las comidas. El efecto del contenido de la comida sobre la exposición a nelfinavir se ha investigado en un estudio empleando la formulación de comprimidos recubiertos con película de 250 mg. El AUC y la C_{max} de nelfinavir en el estado de equilibrio fueron respectivamente un 15 % y un 20 % superiores cuando las dosis se administraron tras una comida de 800 kcal/50 % de grasas, que tras una comida ligera (350 kcal/33 % de grasa), lo que sugiere que durante la administración múltiple, el contenido de la comida tiene un efecto menor sobre la exposición a nelfinavir de lo que cabría esperar de los datos obtenidos en los estudios de dosis única.

Distribución: tanto en animales como en humanos, los volúmenes de distribución calculados (2-7 l/kg) excedieron el agua corporal total, lo que sugiere una penetración extensa de nelfinavir en los tejidos. Aunque no se han llevado a cabo estudios en humanos, los estudios con una dosis única de 50 mg/kg de nelfinavir- C^{14} en ratas demostraron que las concentraciones en el cerebro eran menores que en otros tejidos, pero excedían la CE_{95} para la actividad antiviral *in vitro*. El nelfinavir en suero presenta una alta unión a proteínas (≥ 98 %).

Metabolismo: después de una dosis oral única de 750 mg de nelfinavir- C^{14} el 82 – 86 % de la radiactividad plasmática total correspondía a nelfinavir inalterado. *In vitro*, las isoformas del citocromo P-450 múltiple, tales como la CYP3A, la CYP2C19/C9 y la CYP2D6, son responsables del metabolismo de nelfinavir. Se encontró en plasma un metabolito oxidativo principal y varios secundarios.

El metabolito oxidativo principal, M8 (terc-butilhidroxinelfinavir), presentó *in vitro* una actividad antiviral igual a la del fármaco de origen y su formación está catalizada por el citocromo polimórfico CYP2C19. La posterior degradación del metabolito M8 parece estar catalizada por la CYP3A4. En sujetos con una actividad normal de la CYP2C19, los niveles plasmáticos de este metabolito fueron aproximadamente del 25 % de la concentración plasmática total relacionada con nelfinavir. Se espera que en los metabolizadores pobres de la CYP2C19, o en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP2C19 (véase apartado 4.5), los niveles plasmáticos de nelfinavir sean elevados mientras que los de terc-butilhidroxinelfinavir, insignificantes o no medibles. Datos clínicos limitados sugieren que los pacientes con concentraciones plasmáticas del metabolito muy bajas o no medibles y con concentraciones de nelfinavir elevadas no muestran una respuesta virológica reducida o un perfil de seguridad diferente en comparación con la población total del estudio.

Eliminación: los valores estimados del aclaramiento oral después de dosis individuales (24-33 l/hora) y múltiples (26-61 l/hora) indican que nelfinavir presenta una biodisponibilidad hepática entre media y alta. La vida media terminal en plasma fue generalmente de 3,5 a 5 horas. La mayor parte (87 %) de una dosis oral de 750 mg que contenía nelfinavir- C^{14} se recuperó en las heces; la radiactividad fecal total comprendió nelfinavir (22 %) y numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Solamente el 1-2 % de la dosis se recuperó en la orina, siendo el nelfinavir inalterado el componente principal.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Farmacocinética en niños y pacientes ancianos: El aclaramiento de nelfinavir, administrado por vía oral, en niños de 2 a 13 años de edad es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que en adultos, con una gran variabilidad entre los pacientes. La administración de VIRACEPT polvo para uso oral o comprimidos con los alimentos, a una dosis de aproximadamente 25-30 mg/kg tres veces al día, alcanza concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio similares a las de los pacientes adultos que reciben 750 mg tres veces al día.

En un estudio abierto prospectivo, se investigó la farmacocinética de los regímenes de VIRACEPT BID y TID en 18 niños infectados por VIH, con edades comprendidas entre 2-14 años. Los niños que pesaban menos de 25 kg recibieron 30-37 mg/kg de nelfinavir TID ó 45-55 mg/kg de nelfinavir BID. Los niños con un peso por encima de los 25 kg recibieron 750 mg TID ó 1250 mg BID.

Los valores de C_{min} , C_{max} y del AUC_{0-24} fueron todos significativamente superiores con el régimen BID, en comparación con el régimen TID. Además, en la posología de dos veces al día, 14 de 18 (78 %) y 11 de 18 (61 %) alcanzaron valores de C_{min} de 1-3 $\mu\text{g/ml}$ y valores de C_{max} de 3-4 $\mu\text{g/ml}$, mientras que en la posología TID solo 4 de 18 (22 %) y 7 de 18 (39 %) alcanzaron estos valores.

No existen datos disponibles en pacientes ancianos.

Farmacocinética en pacientes con alteración hepática:

La farmacocinética de nelfinavir, después de una dosis única de 750 mg, fue estudiada en pacientes con alteración hepática y en voluntarios sanos. Se observó un incremento del 49 %-69 % en el AUC de nelfinavir en los grupos con alteración hepática con una insuficiencia del tipo Child-Turcotte grados A a C, en comparación con el grupo de voluntarios sanos. No se puede recomendar una dosis específica para nelfinavir en base a los resultados de este estudio.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los estudios *in vitro*, los canales cardíacos de potasio procedentes de clonados humanos (hERG) fueron inhibidos por concentraciones elevadas de nelfinavir y de su metabolito activo M8. Los canales de potasio hERG resultaron inhibidos en un 20 % a concentraciones de nelfinavir y M8 de cuatro a cinco veces, y de unas setenta veces por encima de los niveles terapéuticos medios de fármaco libre en humanos, respectivamente. Por el contrario, no se encontraron efectos que sugirieran la prolongación del intervalo QT en el ECG para dosis similares en perros o en el tejido cardíaco aislado. Se desconoce la relevancia clínica de los datos *in vitro*. Sin embargo, en base a los datos de los productos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, un bloqueo de más del 20 % de los canales de potasio hERG podría ser relevante clínicamente. Por consiguiente, el potencial de prolongación QT se deberá considerar en los casos de sobredosis (véase apartado 4.9).

Toxicidad aguda y crónica: se llevaron a cabo estudios de toxicidad oral aguda y crónica en ratones (500 mg/kg/día), ratas (hasta 1.000 mg/kg/día) y monos (hasta 800 mg/kg/día). En las ratas hubo un aumento en el peso del hígado e hipertrofia tiroidea foliculo-celular relacionada con la dosis. En los monos se observó pérdida de peso y una desmejora física general, junto con evidencia general de toxicidad gastrointestinal.

Mutagénesis: los estudios *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, han demostrado que nelfinavir no presenta actividad mutagénica ni genotóxica.

Carcinogénesis: Los estudios de carcinogénesis se han realizado durante dos años con la administración oral de nelfinavir mesilato a ratones y ratas. No hay indicios que sugieran un efecto oncogénico en ratones tras la administración oral de hasta 1000 mg/kg/día. La administración de 1000 mg/kg/día a ratas produjo un aumento de la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas y de carcinoma, en relación con los controles. Las exposiciones sistémicas fueron 3 y 4 veces las administradas a humanos como dosis terapéuticas. La administración de 300 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas. El tratamiento crónico de ratas con nelfinavir ha demostrado que produce efectos consistentes con la inducción enzimática, que predispone a las

ratas, pero no a los humanos, a neoplasmas tiroideos. El peso de la evidencia indica que es improbable que nelfinavir sea carcinogénico en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido contiene silicato de calcio, crospovidona, estearato de magnesio e índigo carmín (E132) en polvo.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

VIRACEPT comprimidos se comercializa en frascos de plástico de HDPE con cierres de seguridad de HDPE con revestimiento de polietileno.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:

22.1.1998 / 3.2.2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película contiene 292,25 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 250 mg de nelfinavir (como base libre).

Lista de excipientes, véase apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VIRACEPT, en combinación con agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes y niños de 3 años o mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

En pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa (PIs), la elección de nelfinavir deberá basarse en estudios de resistencia viral individualizados y en su historia de tratamiento.

Véase apartado 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia con Viracept debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Los comprimidos recubiertos con película de VIRACEPT se administran por vía oral y siempre deberán ingerirse con comida (véase apartado 5.2).

Pacientes mayores de 13 años: La posología recomendada de VIRACEPT comprimidos recubiertos con película es de 1250 mg (cinco comprimidos de 250 mg) dos veces al día (BID) ó 750 mg (tres comprimidos de 250 mg) tres veces al día (TID), por vía oral.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado frente al régimen TID, principalmente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con PIs (véase apartado 5.1, propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de 3 a 13 años de edad: La dosis de inicio recomendada para niños es de 50-55 mg/kg BID o de 25 a 30 mg/kg de peso corporal por dosis si se usa en régimen TID. Para los niños que no pueden tomar comprimidos, puede administrarse VIRACEPT polvo para uso oral (véase el Resumen de las características del producto de VIRACEPT polvo para uso oral).

La dosis de VIRACEPT comprimidos recubiertos con película recomendada para su administración **a niños de 3 a 13 años de edad, dos veces al día**, es la siguiente:

<u>Peso Corporal</u> kg	<u>Número de</u> <u>Comprimidos recubiertos con película de</u> <u>VIRACEPT 250 mg por dosis*</u>
de 18 a < 22	4
≥ 22	5

La dosis de VIRACEPT comprimidos recubiertos con película recomendada para su administración a **niños de 3 a 13 años de edad, tres veces al día**, es como sigue:

<u>Peso corporal</u> kg	<u>Número de comprimidos</u> <u>recubiertos con película de 250 mg de</u> <u>VIRACEPT por dosis*</u>
de 18 a < 23	2
≥ 23	3

*Véase el Resumen de las características del producto de VIRACEPT polvo para uso oral para pacientes con un peso corporal inferior a 18 kg.

Alteración renal y hepática: no se cuenta con datos específicos para pacientes con alteración renal, por lo cual no se pueden hacer recomendaciones posológicas específicas. Nelfinavir se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado. No se dispone de datos suficientes de pacientes con alteración hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones posológicas (véase apartado 5.2). Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con las funciones hepática y renal alteradas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante con medicamentos con índice terapéutico estrecho y que son sustratos de la CYP3A4 (p.ej., terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo; véase apartado 4.5).

Administración concomitante con rifampicina (véase apartado 4.5).

Las preparaciones a base de hierbas, que contienen Hipérico (*Hypericum perforatum*), no deben tomarse durante el tratamiento con nelfinavir, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de reducción de los efectos clínicos de nelfinavir (véase apartado 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe comunicar a los pacientes que VIRACEPT no cura la infección por el VIH, por lo que pueden continuar contrayendo infecciones y otras enfermedades asociadas a la enfermedad causada por el VIH, y que VIRACEPT no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad causada por VIH a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Para su uso durante el embarazo y la lactancia, véase apartado 4.6.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis

por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Hepatopatía:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de nelfinavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estas especialidades farmacéuticas.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Alteración Renal:

Se debe tener precaución cuando se administre VIRACEPT a pacientes con la función renal alterada (véase apartado 4.2).

No se han establecido la seguridad y la actividad de nelfinavir en niños menores de 3 años.

Se recomienda precaución siempre que se co-administre VIRACEPT con medicamentos que son inductores o inhibidores y/o sustratos de la CYP3A4; tales combinaciones pueden requerir un ajuste de dosis (véanse también los apartados 4.3, 4.5 y 4.8)

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina y lovastatina se metabolizan principalmente a través de la isoenzima CYP3A4, por tanto no está recomendado el uso concomitante de VIRACEPT con simvastatina o lovastatina debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis. Se debe tener precaución si se utiliza VIRACEPT con atorvastatina, que se metaboliza en menor grado por la CYP3A4. En esta situación se debe valorar una reducción de la dosis de atorvastatina. Si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina (véase 4.5).

Se deben tomar precauciones especiales cuando se prescriba sildenafil en pacientes que estén tomando PIs, incluyendo nelfinavir. Se prevé que la co-administración de PIs con sildenafil produzca un incremento sustancial de la concentración de sildenafil y pueda desembocar en un aumento de las reacciones adversas asociadas a sildenafil, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo (véase apartado 4.5).

Los inductores potentes de la CYP3A (p. ej. fenobarbital y carbamacepina) pueden reducir las concentraciones de nelfinavir en plasma. El médico debe considerar otras alternativas posibles cuando el paciente esté tomando VIRACEPT (véanse los apartados 4.3 y 4.5).

VIRACEPT puede producir un descenso del AUC de la fenitoína; por consiguiente, se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína mientras se esté usando en combinación con VIRACEPT (véase apartado 4.5).

El AUC de la metadona puede disminuir cuando se coadministra con VIRACEPT; por lo que puede ser necesario realizar un ajuste al alza de la posología de la metadona, durante el uso concomitante con VIRACEPT (véase apartado 4.5).

La administración simultánea de anticonceptivos orales combinados, que contienen noretindrona y 17 α -etinilestradiol, con VIRACEPT produjo un descenso en el AUC de los fármacos anticonceptivos; por lo que se debe considerar el empleo de medidas anticonceptivas alternativas (véase apartado 4.5). Se han comunicado nuevos comienzos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían PIs. En algunos de estos casos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos asociada a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban condiciones médicas confusas, algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Se han dado casos de aumentos de hemorragia que incluyen hemartrosis y hematomas de piel espontáneos, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con PIs. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó el tratamiento con PIs o se reinstauró en caso de que se hubiera suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (PIs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (véase apartado 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nelfinavir se metaboliza principalmente a través de las isoenzimas CYP3A y CYP2C19 del citocromo P450 (véase apartado 5.2). La administración concomitante con medicamentos que sean sustrato de la CYP3A4 y que tengan un índice terapéutico estrecho (p.ej. terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo) está contraindicada (véase el apartado 4.3 y más adelante).

Se debe tener precaución cuando se co-administren medicamentos que inducen la CYP3A o medicamentos potencialmente tóxicos que son metabolizados por la CYP3A (véase el apartado 4.3 y más adelante). En base a los datos *in vitro*, es improbable que nelfinavir inhiba otras isoformas de citocromo P450 a concentraciones dentro del rango terapéutico.

Otros antirretrovirales:

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (NRTIs):

No se han observado interacciones clínicamente significativas entre nelfinavir y los análogos de nucleósidos (específicamente zidovudina más lamivudina, estavudina y estavudina más didanosina). Actualmente, no hay evidencia de una eficacia inadecuada de la zidovudina en el SNC que pudiera estar asociada con una ligera reducción de los niveles plasmáticos de zidovudina cuando se co-administra con nelfinavir. Como se recomienda que la didanosina se administre con el estómago vacío, VIRACEPT debe administrarse (con alimentos) una hora después o más de 2 horas antes de administrarse la didanosina.

Otros Inhibidores de la Proteasa (PIs):

Ritonavir: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir seguida de 3 dosis de 500 mg de ritonavir, dos veces al día, causó un aumento del 152 % en el AUC y un aumento del 156 % en la vida media de eliminación de nelfinavir. La administración de una dosis única de 500 mg de ritonavir a continuación de seis dosis de 750 mg de nelfinavir, tres veces al día, produjeron un aumento mínimo del AUC del ritonavir (8 %). La adición de una dosis baja de ritonavir (100 ó 200 mg BID) a 1250 mg de nelfinavir BID produjo un incremento del AUC plasmático de nelfinavir del 20 % tras la administración de la mañana, y del 39 % después de la administración de la noche, una vez alcanzado el estado de equilibrio. El AUC del metabolito del nelfinavir M8 aumentó aproximadamente un 74 % y un 86 % tras las administraciones de la mañana y de la noche, respectivamente (véase apartado 5.2 en lo relativo a la formación del M8 y su posterior metabolización). No se observaron diferencias significativas entre las dosis bajas de ritonavir (100 ó 200 mg BID) en cuanto a sus efectos sobre los AUCs de nelfinavir y del metabolito M8. No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos.

Indinavir: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir después de 800 mg de indinavir, cada 8 horas, durante 7 días, dio lugar a un aumento del 83 % en el AUC de nelfinavir y a un aumento del 22 % en la vida media de eliminación de nelfinavir. La administración de una dosis única de 800 mg de indinavir después de 750 mg de nelfinavir, tres veces al día durante 7 días, dio lugar a un aumento del 51 % en el AUC de indinavir, con un aumento de cinco veces en las concentraciones mínimas medidas a las 8 horas, pero ningún aumento en las concentraciones máximas. No se ha establecido la seguridad de esta combinación.

Saquinavir cápsulas de gelatina blanda: la administración de una dosis única de 750 mg de nelfinavir después de 1200 mg de saquinavir cápsulas de gelatina blanda, tres veces al día, durante 4 días, dio lugar a un aumento del 30 % en el AUC de nelfinavir. La administración de una dosis única de 1200 mg de saquinavir cápsulas de gelatina blanda después de 750 mg de nelfinavir tres veces al día, durante 4 días, dio lugar a un aumento del 392 % en el AUC de saquinavir.

Amprenavir: la administración conjunta de 800 mg de amprenavir TID con 750 mg de nelfinavir TID produjo un pequeño aumento en el AUC plasmático de nelfinavir y amprenavir, y un incremento del 189 % de la C_{min} de amprenavir. Cuando nelfinavir se administra en combinación con amprenavir no es necesario realizar ajustes en la dosis de cada uno de estos fármacos.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (NNRTIs):

Efavirenz: La co-administración de 600 mg de efavirenz, una vez al día (qd), con 750 mg de nelfinavir TID dio lugar a un aumento de aproximadamente un 20 % en el AUC de nelfinavir sin que se modificara el AUC de efavirenz. No es necesario realizar un ajuste de dosis cuando efavirenz se administra con VIRACEPT.

Delavirdina: La co-administración de 750 mg de nelfinavir TID con 400 mg de delavirdina TID produjo un incremento del 107 % en el AUC de nelfinavir y un 31 % de descenso en el AUC de delavirdina. No se ha establecido la seguridad de esta combinación, por lo que no se recomienda su uso.

Nevirapina: la evidencia actual sugiere que no es probable que se produzca una interacción clínicamente relevante cuando se co-administra 750 mg de nelfinavir TID y 200 mg de nevirapina BID. No es necesario realizar un ajuste de dosis cuando nevirapina se administra con VIRACEPT.

Inductores metabólicos de enzimas: la rifampicina reduce los valores del AUC plasmático de nelfinavir en un 82 % por lo que su uso concomitante con nelfinavir está contraindicado (véase apartado 4.3). Otros inductores potentes de la CYP3A (p. ej., fenobarbital, carbamacepina) también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nelfinavir. Si el tratamiento con tales medicamentos está justificado, el médico debe considerar el uso de alternativas cuando el paciente esté tomando VIRACEPT.

Rifabutin: La co-administración de 750 mg de nelfinavir, TID, y 300 mg de rifabutin, una vez al día, causa una reducción del 32 % en el AUC plasmático de nelfinavir y un aumento del 207 % en el AUC plasmático de rifabutin (véase también apartado 4.4). En la co-administración de 750 mg de nelfinavir TID con la mitad de la dosis estándar de rifabutin, 150 mg una vez al día, se produjo un descenso del 23% en el AUC plasmático de nelfinavir y un incremento del 83 % en el AUC plasmático de rifabutin. Por el contrario, la co-administración de 1250 mg de VIRACEPT BID con la mitad de la dosis estándar de rifabutin, 150 mg una vez al día, no produjo ningún cambio en el AUC de nelfinavir en plasma. Cuando se co-administran nelfinavir, 750 mg TID ó 1250 mg BID y rifabutin, es necesario reducir la posología de esta última a 150 mg, una vez al día.

Fenitoína: La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID con 300 mg de fenitoína, una vez al día, no cambió la concentración de nelfinavir. Sin embargo, los valores del AUC de fenitoína y fenitoína libre se redujeron en un 29 % y 28 % respectivamente, al administrarla junto con nelfinavir. No se recomienda un ajuste de la dosis de nelfinavir. Se deben monitorizar las concentraciones de fenitoína durante su administración simultánea con nelfinavir.

Hipérico (*Hypericum perforatum*): los niveles plasmáticos de nelfinavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de hierbas que contienen Hipérico (*Hypericum perforatum*). Esto es debido a que el Hipérico produce la inducción de enzimas metabolizantes de medicamentos y/o de proteínas transportadoras. Las preparaciones a base de hierbas, que contienen Hipérico, no se deben usar concomitantemente con VIRACEPT. Si un paciente está tomando Hipérico, se debe interrumpir el Hipérico, comprobar los niveles virales y si es posible los niveles de nelfinavir. Los niveles de nelfinavir pueden aumentar al interrumpir la administración del Hipérico, y la dosis de VIRACEPT puede necesitar ajuste. El efecto inductor del Hipérico puede permanecer durante al menos 2 semanas, después de cesar el tratamiento (véase apartado 4.3).

Inhibidores metabólicos de enzimas: la co-administración de nelfinavir y un inhibidor potente de la CYP3A, ketoconazol, dio lugar a un aumento del 35 % del AUC plasmático del nelfinavir. Este cambio no se considera clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis cuando se co-administran ketoconazol y VIRACEPT. Considerando los perfiles metabólicos, no se espera que ocurran interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con otros inhibidores específicos de la CYP3A (p.ej. fluconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina); sin embargo no se puede excluir esta posibilidad.

Se podría esperar que la co-administración de nelfinavir con inhibidores de la CYP2C19 (p.ej., fluconazol, fluoxetina, paroxetina, omeprazol, lansoprazol, imipramina, amitriptilina y diazepam) redujera la conversión de nelfinavir a su principal metabolito activo M8 (terc-butilhidroxinelfinavir) y simultáneamente aumentasen los niveles plasmáticos de nelfinavir (véase apartado 5.2). Datos limitados obtenidos de ensayos clínicos de pacientes que recibieron uno o más de estos medicamentos junto con nelfinavir indicaron que no es de esperar un efecto clínicamente significativo sobre la seguridad y eficacia de estos pacientes. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que se produzca tal efecto.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: VIRACEPT produce un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan principalmente por la CYP3A4, como lovastatina y simvastatina. La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID y 20 mg de simvastatina, una vez al día, incrementó un 506 % el AUC plasmático de la simvastatina. Ya que un aumento en las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiólisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con VIRACEPT. El metabolismo de la atorvastatina es menos dependiente de la CYP3A4. La co-administración de 1250 mg de nelfinavir BID y 10 mg de atorvastatina, una vez al día, incrementó el AUC de la atorvastatina en un 74 %. Cuando se utiliza con VIRACEPT, se recomienda administrar la dosis más baja posible de atorvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de la CYP3A4 y no se esperan interacciones con los PIs. Se recomienda el tratamiento con pravastatina o fluvastatina si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Metadona: La co-administración de 1250 mg de nelfinavir, dos veces al día, con 80 +/- 21 mg de metadona, una vez al día, en pacientes VIH negativos mantenidos con metadona redujo el AUC de la metadona en un 47 %. En este estudio ninguno de los sujetos experimentó síndrome de abstinencia; sin embargo, debido a los cambios farmacocinéticos, podría ocurrir que algunos de los pacientes que recibieron esta combinación de fármacos, experimentasen síndrome de abstinencia y requiriesen un ajuste al alza de la dosis de metadona.

Otras interacciones potenciales (véase también el apartado 4.3): Nelfinavir aumenta las concentraciones plasmáticas de terfenadina; por consiguiente, VIRACEPT no debe administrarse conjuntamente con terfenadina debido al potencial de arritmias cardíacas graves y/o con riesgo para la vida. Como es probable que ocurran interacciones similares con astemizol y cisaprida, VIRACEPT tampoco debe administrarse conjuntamente con estos fármacos. Aunque no se han hecho estudios específicos, los sedantes potentes metabolizados por la CYP3A, tales como triazolam o midazolam, no deben co-administrarse con VIRACEPT debido al potencial de sedación prolongada o a la depresión respiratoria resultante de la inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.

Del mismo modo, la administración conjunta de nelfinavir con amiodarona, quinidina, pimozida y derivados del cornezuelo está contraindicada. En el caso de otros compuestos que son sustratos de la CYP3A (p.ej. bloqueadores de los canales de calcio como el bepridilo, inmunosupresores tales como tacrolimus y ciclosporina, y sildenafil), las concentraciones plasmáticas pueden elevarse cuando estos compuestos se co-administran con VIRACEPT; por lo tanto, se deberá controlar a los pacientes para detectar cualquier toxicidad asociada a tales medicamentos.

Anticonceptivos orales: la administración de 750 mg de nelfinavir tres veces al día y un anticonceptivo oral de combinación que incluye 0,4 mg de noretindrona y 35 µg de 17 α-etinilestradiol durante 7 días, causó en el AUC reducciones del 47 % en el etinilestradiol y del 18 % en la noretindrona. Se deberían considerar medidas anticonceptivas alternativas.

4.6 Embarazo y lactancia

En los estudios de toxicidad reproductiva animal realizados en ratas no se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, a dosis que proporcionaban una exposición sistémica comparable a la observada con la dosis clínica. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. La administración de VIRACEPT durante el embarazo se realizará únicamente si el beneficio esperado justifica un posible riesgo para el feto.

Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no comiencen la lactancia bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH. Los estudios en ratas lactantes demostraron que nelfinavir se excreta en la leche materna. No hay datos disponibles sobre la excreción de nelfinavir en la leche materna humana. Se debe advertir a las madres que interrumpan la lactancia si están siendo tratadas con VIRACEPT.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VIRACEPT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia obtenida en los ensayos clínicos con los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT

La seguridad de los comprimidos de 250 mg de VIRACEPT se estudió en ensayos clínicos controlados con más de 1300 pacientes.

La mayoría de los pacientes de estos estudios recibieron ó 750 mg TID, bien sólo o en combinación con análogos de nucleósidos, ó 1250 mg BID en combinación con análogos de nucleósidos.

La reacción adversa comunicada con más frecuencia entre los pacientes (n=514) que recibieron VIRACEPT, en dos estudios doble ciego en fase III, fue diarrea (70,6 %, n=350). La diarrea fue de intensidad media o moderada en el 97,7 % de estos 350 pacientes. Aunque no se realizaron análisis formales del momento en que apareció la diarrea, por lo general la aparición de diarrea ocurre poco después del inicio del tratamiento con Viracept; es menos probable que ocurra en pacientes que han estado recibiendo VIRACEPT durante periodos más largos de tiempo. Además, unos 4000 pacientes \geq 13 años en los programas de amplio acceso (expanded access programmes) recibieron nelfinavir a una dosis de 750 mg, TID. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad media.

Las reacciones adversas de intensidad de moderada a grave, ocurridas durante los dos estudios doble-ciego en fase III, consideradas por los investigadores como al menos posiblemente relacionadas con VIRACEPT o con una relación desconocida, registradas en \geq 2 % de los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de VIRACEPT, TID (n=200) en combinación con análogos de nucleósidos (durante 24 semanas), incluyeron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: diarrea (25,9 %), flatulencia (2,5 %), náuseas (4,5 %),

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: erupción cutánea (3,0 %).

Se dispone de datos de seguridad de hasta 48 semanas procedentes de 554 pacientes en el estudio que compara 1250 mg de VIRACEPT BID (n=344) frente a 750 mg de VIRACEPT TID (n=210), combinados con lamivudina y estavudina en ambos casos. La incidencia de reacciones adversas de intensidad de moderada a grave comunicadas por los investigadores como al menos posiblemente relacionadas con VIRACEPT, o con una relación desconocida en \geq 2 % de los pacientes tratados, fue similar para los brazos de tratamiento BID y TID: diarrea (21,2 % frente al 18,2 %), náuseas (2,9 % frente al 3,3 %) y erupción cutánea (1,7 % frente al 1,4 %).

Durante los mismos estudios, las anomalías de laboratorio clínico destacadas (cambio de grado 0 a grado 3 ó 4, o cambio de grado 1 a grado 4), comunicadas en \geq 2 % de los pacientes tratados con 750 mg de VIRACEPT TID, (durante 24 semanas), incluyeron: aumento de la creatinina quinasa (3,9 %) y disminución de neutrófilos (4,5 %). Se dio un aumento destacado de las transaminasas en menos de un 2 % de los pacientes tratados con 750 mg de VIRACEPT TID y en algunos casos acompañado de signos y síntomas clínicos de hepatitis aguda. Algunos de estos pacientes estaban identificados como portadores crónicos de los virus de la hepatitis B y/o C. No hubo diferencias significativas en los acontecimientos adversos comunicados por pacientes tratados con VIRACEPT frente a los grupos control con zidovudina más lamivudina o estavudina sola, a excepción de diarrea.

En el estudio que compara 1250 mg de VIRACEPT BID con 750 mg de VIRACEPT TID, combinados con lamivudina y estavudina en ambos casos, la incidencia de anomalías de laboratorio clínicamente significativas (cambio de grado 0 a grado 3 ó 4, o cambio de grado 1 a grado 4) comunicadas en \geq 2 % de los pacientes fue: AST (2 % frente al 1 %), ALT (3 % frente al 0 %), neutropenia (2 % frente al 1 %).

Experiencia post-comercialización

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización:

Infecciones e infestaciones:

Raras (\geq 0,01 % - \leq 0,1 %): hepatitis, enzimas hepáticas anormales e ictericia, cuando nelfinavir se combina con otros agentes antirretrovirales.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes (\geq 0,1 % - \leq 1 %): reacciones de hipersensibilidad entre las que se incluyen broncoespasmo, fiebre, prurito, edema facial y rash (maculopapular o bulloso).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras (\geq 0,01 % - \leq 0,1 %): aparición de diabetes mellitus o exacerbación de diabetes mellitus existente.

Trastornos vasculares:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): aumento de hemorragias espontáneas en pacientes hemofílicos.

Trastornos gastrointestinales:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): distensión abdominal.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $\leq 1\%$): vómitos, pancreatitis/aumento de la amilasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes – Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 1\%$): La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

Muy raras ($\leq 0,01\%$), incluyendo notificaciones aisladas: Eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raras ($\geq 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$): Se ha comunicado un aumento de la CPK, mialgia, miositis y rabdomiólisis con PIs, particularmente en combinación con los análogos de nucleósidos.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (véase apartado 4.4).

Síndrome de Reconstitución Inmune: Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (véase apartado 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La experiencia humana de sobredosificación aguda con VIRACEPT es limitada. No existe un antídoto específico para la sobredosificación con nelfinavir. Si está indicado, la eliminación del nelfinavir no absorbido debe realizarse mediante emesis o lavado gástrico. Para ayudar a extraer el nelfinavir no absorbido puede administrarse también carbón activado. Es improbable extraer de la sangre una proporción significativa del mismo mediante diálisis debido a la alta unión a proteínas que presenta el nelfinavir.

La sobredosis de nelfinavir se podría asociar a la prolongación del intervalo QT del ECG, desde un punto de vista teórico (véase también apartado 5.3). Este hecho justifica la necesidad de vigilar a los pacientes con sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antiviral, código ATC: J05A E04

Mecanismo de acción: la proteasa del VIH es una enzima necesaria para la rotura proteolítica de los precursores de poliproteína viral en proteínas individuales halladas en el VIH infeccioso. La división de estas poliproteínas virales es esencial para la maduración del virus infeccioso. Nelfinavir se une reversiblemente a la parte activa de la proteasa del VIH e impide la división de las poliproteínas, dando lugar a la formación de partículas virales inmaduras, no infecciosas.

Actividad antiviral *in vitro*: se ha demostrado la actividad antiviral de nelfinavir *in vitro* en líneas celulares linfoblastoides, linfocitos de sangre periférica y monocitos/macrófagos, tanto en infecciones agudas como crónicas del VIH. Se demostró que nelfinavir era activo frente a un amplio espectro de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 y del VIH-2 cepa ROD. La CE₉₅ (concentración eficaz en un 95 %) de nelfinavir, varió de 7 a 111 nM (media de 58 nM). Nelfinavir demostró efectos entre aditivos y sinérgicos frente al VIH en combinación con los inhibidores de la transcriptasa inversa, zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T), sin aumentar la citotoxicidad.

Resistencia al fármaco: Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH con una susceptibilidad reducida al nelfinavir. Se monitorizaron aislados de VIH tomados de pacientes seleccionados, tratados con nelfinavir solo o en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa en lo relativo a cambios fenotípicos (n=19) y genotípicos (n=195, 157 de los cuales fueron evaluables) en los ensayos clínicos, durante un periodo de 2 a 82 semanas. En > 10 % de los pacientes con aislados evaluables se detectaron una o más mutaciones de la proteasa viral en las posiciones aminoácidas 30, 35, 36, 46, 71, 77 y 88. De los 19 pacientes a los que se les hizo un análisis fenotípico y genotípico en los aislados clínicos, 9 aislados de pacientes mostraron una susceptibilidad reducida (de 5 a 93 veces) al nelfinavir *in vitro*. Los aislados de los 9 pacientes poseían una o más mutaciones en el gen de la proteasa. La posición del aminoácido 30 pareció ser el lugar de mutación más frecuente.

La incidencia global de la mutación D30N en la proteasa viral de los aislados evaluables (n=157) de los pacientes que recibían nelfinavir en monoterapia o nelfinavir en combinación con zidovudina y lamivudina o estavudina fue del 54,8 %. La incidencia global de otras mutaciones asociadas con resistencia primaria a PIs fue del 9,6 % para la sustitución L90M, mientras que las sustituciones en las posiciones 48, 82 y 84 no se observaron.

Resistencia cruzada: Los aislados de VIH obtenidos de 5 pacientes durante el tratamiento con nelfinavir mostraron un descenso de 5 a 93 veces en la susceptibilidad al nelfinavir *in vitro* cuando se comparaban con los aislados correspondientes en la basal, pero no demostraron un descenso concordante en la susceptibilidad a indinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir *in vitro*. A la inversa, tras el tratamiento con ritonavir, 6 de los 7 aislados clínicos con susceptibilidad reducida a ritonavir (de 8- a 113 veces) *in vitro* en comparación con la basal también mostraron una disminución de la susceptibilidad a nelfinavir *in vitro* (de 5 a 40 veces). Un aislado VIH obtenido de un paciente en tratamiento con saquinavir mostró susceptibilidad reducida a saquinavir (7 veces) pero no demostró una disminución concordante en la susceptibilidad al nelfinavir. La resistencia cruzada entre nelfinavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable debido a los diferentes enzimas diana implicados. Aislados clínicos (n=5) con susceptibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, o nevirapina permanecen totalmente susceptibles a nelfinavir *in vitro*.

Datos clínicos farmacodinámicos: se ha documentado que el tratamiento con nelfinavir solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales reduce la carga viral y aumenta los recuentos de células CD4 en pacientes seropositivos VIH-1. Las reducciones observadas en el ARN del VIH con el tratamiento en monoterapia de nelfinavir fueron menos pronunciadas y de menor duración. En varios estudios en que participaron pacientes infectados por el VIH-1 se evaluaron los efectos de nelfinavir (solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales) sobre los marcadores biológicos de actividad de la enfermedad, el recuento de células CD4 y el ARN viral.

La eficacia del régimen BID se ha evaluado frente al régimen TID con comprimidos de 250 mg de VIRACEPT en pacientes que nunca recibieron tratamiento con PIs, principalmente. Un estudio abierto, randomizado, compara la supresión del ARN del VIH con 1250 mg de nelfinavir BID frente a 750 mg de nelfinavir TID en pacientes naïve a los PIs, que además recibían estavudina (30-40 mg BID) y lamivudina (150 mg BID).

Proporción de pacientes con niveles de ARN del VIH por debajo del límite inferior de cuantificación (técnicas sensible y ultrasensible) a la semana 48				
Técnica	Análisis	Viracept BID (%)	Viracept TID (%)	IC 95 %
Sensible	Datos observados	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)
Ultrasensible	Datos observados	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= Última observación arrastrada

ITT = Intención de tratamiento

NC = F: no completados = fallos

El régimen BID produce un aumento de los niveles plasmáticos máximos de nelfinavir, estadísticamente significativos, en comparación al régimen TID. Se observaron pequeñas diferencias en otros parámetros farmacocinéticos no significativas estadísticamente, sin indicar tendencias favorables de un régimen frente al otro. Aunque el estudio 542 no mostró diferencias significativas de eficacia entre los dos regímenes, en una población de pacientes predominantemente naïve a la terapia antirretroviral, se desconoce el significado de estos hallazgos en pacientes que han recibido tratamiento antirretroviral previo.

En un estudio de 297 pacientes VIH-1 seropositivos tratados con zidovudina y lamivudina más nelfinavir (a 2 dosis diferentes) o con zidovudina y lamivudina sola, la media basal del recuento de células CD4 fue 288 células/mm³ y la media basal en plasma del ARN del VIH fue 5,21 log₁₀ copias/ml (160,394 copias/ml). El descenso medio en plasma del ARN del VIH al utilizar el ensayo PCR (< 400 copias/ml) a las 24 semanas fue del 2,33 log₁₀ en pacientes que recibían tratamiento en combinación con 750 mg de nelfinavir TID, comparado con el 1,34 log₁₀ en pacientes tratados solo con zidovudina y lamivudina. A las 24 semanas, el porcentaje de pacientes cuyos niveles en plasma del ARN del VIH habían descendido por debajo del límite de detección del ensayo (<400 copias/ml) fue del 81 % en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina, y del 8 % en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. La media del recuento de células CD4 a las 24 semanas se vio aumentada en aproximadamente 150 células/mm³ en el grupo tratado con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina, y en aproximadamente 95 células/mm³ en el tratado con zidovudina y lamivudina. A las 48 semanas, aproximadamente el 75 % de los pacientes tratados con 750 mg de nelfinavir TID, más zidovudina y lamivudina permanecieron por debajo del nivel de detección del ensayo (< 400 copias/ml); en este grupo en los recuentos de células CD4 el aumento medio fue de 198 células/mm³ a las 48 semanas.

No se han observado diferencias importantes en la seguridad o tolerabilidad entre los grupos de dosificación BID y TID, con la misma proporción de pacientes en cada brazo que experimentaba reacciones adversas de cualquier intensidad, independientemente de la relación con la medicación del ensayo.

Los niveles plasmáticos de algunos inhibidores de la proteasa del VIH-1, metabolizados principalmente por la CYP3A4, pueden aumentar al administrarse con dosis bajas de ritonavir, el cual es un inhibidor de este metabolismo. El modelo de tratamiento para varios inhibidores de proteasas, sometidos a esta interacción, requiere la coadministración de dosis bajas de ritonavir (“potenciación”) con el objeto de aumentar los niveles plasmáticos y optimizar la eficacia antiviral. Los niveles plasmáticos de nelfinavir, metabolizado principalmente por la CYP2C19 y solo parcialmente por la CYP3A4, no aumentan mucho al administrarse junto con ritonavir y, por tanto, la coadministración de nelfinavir con dosis bajas de ritonavir no parece ser beneficiosa. Se han comparado, en dos estudios, la seguridad y la eficacia de nelfinavir (sin potenciar) frente a inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, cada uno en combinación con otros agentes antirretrovirales.

El estudio M98-863 es un ensayo aleatorizado, doble ciego de 653 pacientes naïve al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID n=326) frente a nelfinavir (750 mg TID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y

estavudina (40 mg dos veces al día). La mediana del ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,98 \log_{10} copias/ml y de 5,01 \log_{10} copias/ml en los grupos tratados con nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 232 células/mm³ en ambos grupos. En la semana 48, el 63 % de los pacientes tratados con nelfinavir y el 75 % de los tratados con lopinavir/ritonavir tenían < 400 copias/ml de ARN del VIH-1, mientras que el 52 % de los pacientes con nelfinavir y el 67 % de los pacientes con lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, pérdida = fallo). El incremento medio del recuento de células CD4+ desde el inicio del tratamiento hasta la semana 48 fue de 195 células/mm³ y 207 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y lopinavir/ritonavir respectivamente. Durante las 48 semanas de tratamiento, un porcentaje mayor de pacientes, estadísticamente significativo, en el brazo de lopinavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en comparación con el brazo de nelfinavir.

El estudio APV30002 es un ensayo aleatorizado, abierto de 649 pacientes con enfermedad avanzada por VIH y naïve al tratamiento antirretroviral, que investiga la comparación de fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg QD n=322) frente a nelfinavir (1250 mg BID n=327), cada uno en combinación con lamivudina (150 mg dos veces al día) y abacavir (300 mg dos veces al día). La mediana del ARN del VIH-1 al inicio del tratamiento fue de 4,8 \log_{10} copias/ml en ambos grupos de tratamiento. La mediana del recuento de células CD4+ al inicio del tratamiento fue de 177 y 166x10⁶ células/l en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir respectivamente. En la semana 48, se demostró no inferioridad en el 68 % de los pacientes del grupo tratado con nelfinavir y el 69 % de los pacientes tratados con fosamprenavir/ritonavir, teniendo < 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma mientras que el 53 % de los pacientes con nelfinavir y el 55 % de los pacientes con fosamprenavir/ritonavir tenían < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 (intención de tratar, rebote/suspensión = fallo). El incremento de la mediana del recuento de células CD4+ después de 48 semanas fue de 207 y de 203 células/mm³ en los grupos de nelfinavir y fosamprenavir/ritonavir, respectivamente. El fallo virológico fue mayor en el grupo de nelfinavir (17 %) que en el grupo de fosamprenavir/ritonavir (7 %). El desarrollo de resistencia al tratamiento con NRTI fue significativamente menos frecuente con fosamprenavir/ritonavir comparado con nelfinavir (13 % versus 57 %; p<0,001).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de nelfinavir han sido evaluadas en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH. No se observaron diferencias sustanciales entre los voluntarios sanos y los pacientes infectados por el VIH.

Absorción: las concentraciones plasmáticas máximas de nelfinavir se alcanzaron, generalmente, entre las 2 y las 4 horas después de la administración de dosis orales individuales o múltiples de 500 a 750 mg (de dos a tres comprimidos de 250 mg), con alimentos. Después de dosis múltiples de 750 mg cada 8 horas durante 28 días (estado de equilibrio), las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) fueron de un promedio de 3-4 $\mu\text{g/ml}$ y las concentraciones plasmáticas previas a la dosis siguiente (mínimas) fueron de 1-3 $\mu\text{g/ml}$. Después de dosis únicas, se observó en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir un aumento mayor que el proporcional a la dosis; sin embargo, esto no se observó después de dosis múltiples.

En un estudio farmacocinético en pacientes VIH-positivo se compararon dosis múltiples de 1250 mg dos veces al día (BID) con dosis múltiples de 750 mg tres veces al día (TID) durante 28 días. Los pacientes que recibían VIRACEPT BID (n=10) alcanzaron una $C_{\text{máx}}$ de nelfinavir de 4,0±0,8 $\mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de 2,2±1,3 $\mu\text{g/ml}$ y 0,7±0,4 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Los pacientes que recibieron VIRACEPT TID (n=11) alcanzaron concentraciones máximas en plasma ($C_{\text{máx}}$) de 3,0 ± 1,6 $\mu\text{g/ml}$ y concentraciones mínimas por la mañana y por la noche de 1,4 ± 0,6 $\mu\text{g/ml}$ y 1,0 ± 0,5 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. Las diferencias entre las concentraciones mínimas de la mañana, la tarde y la noche, en las pautas posológicas BID y TID, también se observaron en voluntarios sanos que recibieron medicación a intervalos precisos de 8 ó 12 horas.

La farmacocinética de nelfinavir fue similar durante las administraciones BID y TID. En pacientes, el AUC₀₋₂₄ de nelfinavir con la administración de 1250 mg BID fue $52,8 \pm 15,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (n=10) y con la administración de 750 mg TID fue $43,6 \pm 17,8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (n=11). Las exposiciones a cantidades mínimas del fármaco permanecen al menos veinte veces mayores que la media IC₉₅ a lo largo del intervalo de dosis para ambos regímenes. No se ha establecido la relevancia clínica de la relación de las medidas *in vitro* con la potencia del fármaco y los hallazgos clínicos. Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de nelfinavir mayores a las proporcionales a la dosis, tras la administración de dosis individuales; sin embargo, este hecho no se ha observado tras la administración múltiple.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de VIRACEPT.

Efecto de los alimentos sobre la absorción gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo, fueron consistentemente de 2 a 3 veces mayores cuando la administración se hizo con alimentos que cuando se hizo en ayunas. El aumento en las concentraciones plasmáticas con los alimentos fue independiente del contenido en grasa de las comidas. El efecto del contenido de la comida sobre la exposición a nelfinavir se ha investigado en un estudio empleando la formulación de comprimidos recubiertos con película de 250 mg. El AUC y la C_{max} de nelfinavir en el estado de equilibrio fueron respectivamente un 15 % y un 20 % superiores cuando las dosis se administraron tras una comida de 800 kcal/50 % de grasas, que tras una comida ligera (350 kcal/33 % de grasa), lo que sugiere que durante la administración múltiple, el contenido de la comida tiene un efecto menor sobre la exposición a nelfinavir de lo que cabría esperar de los datos obtenidos en los estudios de dosis única.

Distribución: tanto en animales como en humanos, los volúmenes de distribución calculados (2-7 l/kg) excedieron el agua corporal total, lo que sugiere una penetración extensa de nelfinavir en los tejidos. Aunque no se han llevado a cabo estudios en humanos, los estudios con una dosis única de 50 mg/kg de nelfinavir-C¹⁴ en ratas demostraron que las concentraciones en el cerebro eran menores que en otros tejidos, pero excedían la CE₉₅ para la actividad antiviral *in vitro*. El nelfinavir en suero presenta una alta unión a proteínas ($\geq 98 \%$).

Metabolismo: después de una dosis oral única de 750 mg de nelfinavir- C¹⁴ el 82 – 86 % de la radiactividad plasmática total correspondía a nelfinavir inalterado. *In vitro*, las isoformas del citocromo P-450 múltiple, tales como la CYP3A, la CYP2C19/C9 y la CYP2D6, son responsables del metabolismo de nelfinavir. Se encontró en plasma un metabolito oxidativo principal y varios secundarios.

El metabolito oxidativo principal, M8 (terc-butilhidroxinelfinavir), presentó *in vitro* una actividad antiviral igual a la del fármaco de origen y su formación está catalizada por el citocromo polimórfico CYP2C19. La posterior degradación del metabolito M8 parece estar catalizada por la CYP3A4. En sujetos con una actividad normal de la CYP2C19, los niveles plasmáticos de este metabolito fueron aproximadamente del 25 % de la concentración plasmática total relacionada con nelfinavir. Se espera que en los metabolizadores pobres de la CYP2C19, o en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP2C19 (véase apartado 4.5), los niveles plasmáticos de nelfinavir sean elevados, mientras que los de terc-butilhidroxinelfinavir, insignificantes o no medibles. Datos clínicos limitados sugieren que los pacientes con concentraciones plasmáticas del metabolito muy bajas o no medibles y con concentraciones de nelfinavir elevadas no muestran una respuesta virológica reducida o un perfil de seguridad diferente en comparación con la población total del estudio.

Eliminación: los valores estimados del aclaramiento oral después de dosis individuales (24-33 l/hora) y múltiples (26-61 l/hora) indican que nelfinavir presenta una biodisponibilidad hepática entre media y alta. La vida media terminal en plasma fue generalmente de 3,5 a 5 horas. La mayor parte (87 %) de una dosis oral de 750 mg que contenía nelfinavir- C¹⁴ se recuperó en las heces; la radiactividad fecal total comprendió nelfinavir (22 %) y numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Solamente el 1-2 % de la dosis se recuperó en la orina, siendo el nelfinavir inalterado el componente principal.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Farmacocinética en niños y pacientes ancianos: El aclaramiento de nelfinavir, administrado por vía oral, en niños de 2 a 13 años de edad es aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que en adultos, con una gran variabilidad entre los pacientes. La administración de VIRACEPT polvo para uso oral o comprimidos con los alimentos, a una dosis de aproximadamente 25-30 mg/kg tres veces al día, alcanza concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio similares a las de los pacientes adultos que reciben 750 mg tres veces al día.

En un estudio abierto prospectivo, se investigó la farmacocinética de los regímenes de VIRACEPT BID y TID en 18 niños infectados por VIH, con edades comprendidas entre 2-14 años. Los niños que pesaban menos de 25 kg recibieron 30-37 mg/kg de nelfinavir TID ó 45-55 mg/kg de nelfinavir BID. Los niños con un peso por encima de los 25 kg recibieron 750 mg TID ó 1250 mg BID.

Los valores de C_{min} , C_{max} y del AUC_{0-24} fueron todos significativamente superiores con el régimen BID, en comparación con el régimen TID. Además, en la posología de dos veces al día, 14 de 18 (78 %) y 11 de 18 (61 %) alcanzaron valores de C_{min} de 1-3 $\mu\text{g/ml}$ y valores de C_{max} de 3-4 $\mu\text{g/ml}$, mientras que en la posología TID solo 4 de 18 (22 %) y 7 de 18 (39 %) alcanzaron estos valores.

No existen datos disponibles en pacientes ancianos.

Farmacocinética en pacientes con alteración hepática:

La farmacocinética de nelfinavir, después de una dosis única de 750 mg, fue estudiada en pacientes con alteración hepática y en voluntarios sanos. Se observó un incremento del 49 %-69 % en el AUC de nelfinavir en los grupos con alteración hepática con una insuficiencia del tipo Child-Turcotte grados A a C, en comparación con el grupo de voluntarios sanos. No se puede recomendar una dosis específica para nelfinavir en base a los resultados de este estudio.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los estudios *in vitro*, los canales cardíacos de potasio procedentes de clonados humanos (hERG) fueron inhibidos por concentraciones elevadas de nelfinavir y de su metabolito activo M8. Los canales de potasio hERG resultaron inhibidos en un 20 % a concentraciones de nelfinavir y M8 de cuatro a cinco veces, y de unas setenta veces por encima de los niveles terapéuticos medios de fármaco libre en humanos, respectivamente. Por el contrario, no se encontraron efectos que sugirieran la prolongación del intervalo QT en el ECG para dosis similares en perros o en el tejido cardíaco aislado. Se desconoce la relevancia clínica de los datos *in vitro*. Sin embargo, en base a los datos de los productos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, un bloqueo de más del 20 % de los canales de potasio hERG podría ser relevante clínicamente. Por consiguiente, el potencial de prolongación QT se deberá considerar en los casos de sobredosis (véase apartado 4.9).

Toxicidad aguda y crónica: se llevaron a cabo estudios de toxicidad oral aguda y crónica en ratones (500 mg/kg/día), ratas (hasta 1.000 mg/kg/día) y monos (hasta 800 mg/kg/día). En las ratas hubo un aumento en el peso del hígado e hipertrofia tiroidea foliculo-celular relacionada con la dosis. En los monos se observó pérdida de peso y una desmejora física general, junto con evidencia general de toxicidad gastrointestinal.

Mutagénesis: los estudios *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, han demostrado que nelfinavir no presenta actividad mutagénica ni genotóxica.

Carcinogénesis: Los estudios de carcinogénesis se han realizado durante dos años con la administración oral de nelfinavir mesilato a ratones y ratas. No hay indicios que sugieran un efecto oncogénico en ratones tras la administración oral de hasta 1000 mg/kg/día. La administración de 1000 mg/kg/día a ratas produjo un aumento de la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas y de carcinoma, en relación con los controles. Las exposiciones sistémicas fueron 3 y 4 veces las administradas a humanos como dosis terapéuticas. La administración de 300 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de adenoma de células foliculares tiroideas. El tratamiento crónico de ratas con nelfinavir

ha demostrado que produce efectos consistentes con la inducción enzimática, que predispone a las ratas, pero no a los humanos, a neoplasmas tiroideos. El peso de la evidencia indica que es improbable que nelfinavir sea carcinogénico en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido contiene los siguientes excipientes:

Núcleo del comprimido:

Silicato de calcio

Crospovidona

Estearato de magnesio

Índigo carmín (E132) en polvo.

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa,

Triacetato de glicerol.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los comprimidos recubiertos con película de VIRACEPT se comercializan en frascos de plástico de HDPE que contienen 270 ó 300 comprimidos, con cierres de seguridad de HDPE con revestimiento de polietileno. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:

5.3.2001 – 19.7.2001 / 3.2.2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DE LA(S) SUBSTANCIA(S) ACTIVA(S)
BIOLÓGICA(S) Y TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIÓN(CIONES)
DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS
LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) DE LA(S) SUBSTANCIA(S) ACTIVA(S) BIOLÓGICA(S) Y TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social del (de los) fabricante(s) del(de los) principio(s) biológico(s) activo(s)

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstr. 124
CH-4070 Basel
Suiza

Nombre o razón social del(de los) fabricante(s) responsables de la liberación de los lotes

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral, VIRACEPT 250 mg comprimidos, VIRACEPT 625 mg comprimidos recubiertos:

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película:

Roche Farma S.A.
C/Severo Ochoa 13
Polígono Ind. de Leganés
E-28914 Leganés
España.

El prospecto del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: resumen de las características del producto, 4.2).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Texto del estuche/Texto de la etiqueta del frasco

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Viracept 50 mg/g polvo para uso oral
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de polvo oral contiene 58,45 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 50 mg de nelfinavir como base libre.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene el edulcorante aspartamo (E951), aromatizantes naturales y artificiales y otros componentes.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

144 g Polvo para uso oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No reconstituir en el frasco

Consultar el prospecto antes de usar

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/001

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Texto del estuche/Texto de la etiqueta del frasco

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 292,25 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 250 mg de nelfinavir como base libre.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene el colorante indigocarmín (E132) y otros componentes.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

270 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Consultar el prospecto antes de usar

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/003

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Texto del estuche/Texto de la etiqueta del frasco

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos recubiertos con película
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 292,25 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 250 mg de nelfinavir como base libre.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene el colorante indigocarmín (E132) y otros componentes.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

270 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Consultar el prospecto antes de usar

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/004

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Texto del estuche/Texto de la etiqueta del frasco

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Viracept 250 mg comprimidos recubiertos con película
Nelfinavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 292,25 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 250 mg de nelfinavir como base libre.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene el colorante indigocarmín (E132) y otros componentes.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Consultar el prospecto antes de usar

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

Conservar en el envase original

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/054/005

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

B. PROSPECTO

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es VIRACEPT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar VIRACEPT
3. Cómo tomar VIRACEPT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VIRACEPT
6. Información adicional

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral
Nelfinavir

El principio activo es nelfinavir. VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral contiene 58,45 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 50 mg de nelfinavir (como base libre) por gramo de polvo.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, maltodextrina, fosfato potásico dibásico, crospovidona, hipromelosa, aspartamo (E951), palmitato de sacarosa y aromas naturales y artificiales.

Titular de la Autorización de Comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

1. QUÉ ES VIRACEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Polvo para uso oral, 50 mg/g.

VIRACEPT polvo para uso oral se comercializa en frascos de plástico, que contienen 144 g de polvo oral con una cuchara de plástico de 1 gramo (blanca) y una cuchara de plástico de 5 gramos (azul).

VIRACEPT es un agente antirretroviral. Pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteasa. Presenta actividad contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ayudando a reducir el número de partículas de VIH presentes en la sangre.

Su médico le ha recetado VIRACEPT porque usted tiene una infección causada por el VIH. La infección por VIH es una enfermedad que se contagia por contacto con sangre que contenga partículas de VIH o por contacto sexual con un individuo infectado.

VIRACEPT debe tomarse en combinación con otros medicamentos que sean activos frente al VIH. A estos medicamentos, incluido VIRACEPT, se les denomina agentes antirretrovirales. Estas combinaciones han demostrado reducir el número de partículas de VIH en sangre e incrementar las células CD4 circulantes (tipo de leucocitos cuyo número se ve reducido específicamente por el VIH, conduciendo a un mayor riesgo de padecer muchos tipos de infecciones).

2. ANTES DE TOMAR VIRACEPT

No tome Viracept:

- si es alérgico al nelfinavir o a cualquiera de los demás componentes.
- si Vd. está tomando un medicamento que contenga cualquiera de las siguientes sustancias: terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo (a veces se utilizan para el tratamiento de la migraña), rifampicina, o preparaciones a base de hierbas que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*).

Tenga especial cuidado con Viracept:

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral contiene aspartamo como agente edulcorante. El aspartamo es una fuente de fenilalanina y, por tanto, puede no ser adecuado para personas con fenilcetonuria.

Debe saber que VIRACEPT no cura la infección por VIH y que usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la enfermedad por VIH. Por lo tanto, debe permanecer bajo el cuidado de su médico mientras tome VIRACEPT.

No se ha demostrado que el tratamiento con VIRACEPT reduzca el riesgo de transmisión del VIH a otros individuos mediante contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Puede producirse redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado. Consulte a su médico si observa cambios en la grasa corporal.

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

Problemas óseos:

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentra la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Consulte a su médico si tiene diabetes, puesto que en raras ocasiones, se ha notificado un aumento de la gravedad de la diabetes existente en pacientes que recibían tratamiento con inhibidores de la proteasa (véase también el apartado 4 de este prospecto).

Consulte a su médico si tiene hemofilia, puesto que en raras ocasiones, se han comunicado casos de aumento de hemorragias mientras se administraba este tratamiento u otro inhibidor de la proteasa (véase también el apartado 4 de este prospecto).

Niños:

Todavía no se conoce la seguridad y actividad de VIRACEPT en niños menores de 3 años.

Pacientes con enfermedad renal:

No se dispone de suficientes datos sobre pacientes con esta enfermedad que estén tomando VIRACEPT. Si usted sufre enfermedad renal consulte con su médico.

Pacientes con enfermedad hepática:

Si usted tiene antecedentes de enfermedad hepática coménteselo a su médico. Los pacientes con hepatitis B o C crónicas y que estén en tratamiento con fármacos antirretrovirales tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales, y pueden necesitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento del hígado.

Toma de Viracept con los alimentos y bebidas:

Para obtener un beneficio completo de VIRACEPT, la forma en polvo de VIRACEPT debe tomarse por vía oral, con una comida.

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral puede mezclarse con agua, leche, leche artificial, soja enriquecida, leche de soja, suplementos dietéticos o budín. Se recomienda que una vez mezclado VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral con estos medios, se use antes de 6 horas. VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral no debe mezclarse con zumo de naranja, zumo de manzana, compota de manzana u otros líquidos o alimentos ácidos, debido al sabor. No agregar agua a los frascos de VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral.

Embarazo:

No se sabe si VIRACEPT es perjudicial para el feto, cuando es tomado por una mujer embarazada. Si está embarazada, debería tomar VIRACEPT solamente si su médico decidiera que es claramente necesario. Informe a su médico si está embarazada o intenta quedarse embarazada.

Lactancia:

Vd. no debe dar el pecho mientras está tomando VIRACEPT. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no deben dar el pecho a su bebé para evitar la transmisión del VIH. Informe a su médico si está dando el pecho a su bebé o piensa hacerlo. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

VIRACEPT no produce ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, o éste es insignificante.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Los pacientes en tratamiento con VIRACEPT no deben tomar productos que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) pues podría ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias. Otros medicamentos que *no pueden tomarse* con VIRACEPT son rifampicina (utilizada para tratar infecciones bacterianas), terfenadina o astemizol (comúnmente utilizados para tratar los síntomas de alergia), cisaprida (para ardores de estómago o problemas con el sistema digestivo), amiodarona o quinidina (utilizadas para tratar irregularidades en el ritmo cardiaco), triazolam o midazolam (utilizados para aliviar la ansiedad y/o los problemas con el sueño), derivados del cornezuelo (utilizados para el tratamiento de la migraña) y pimozida (para problemas psiquiátricos). VIRACEPT *puede tomarse* con la mayoría de los medicamentos que se usan comúnmente en el tratamiento de la infección por el VIH, pero se requiere especial precaución con algunos de éstos y también con otros medicamentos. Esto se debe a que la acción de VIRACEPT y de los otros medicamentos puede verse afectada cuando se toman juntos.

Consulte a su médico si está tomando los siguientes medicamentos. En algunos casos, su utilización junto con VIRACEPT no se suele recomendar. En otros casos, puede ser necesario una mayor monitorización y/o un cambio de la dosis de estos medicamentos o de VIRACEPT:

ritonavir, indinavir, saquinavir y delavirdina (utilizados en el tratamiento de la infección por VIH), rifabutin (utilizada para tratar infecciones bacterianas), píldoras anticonceptivas (cuando se administran junto con VIRACEPT pueden no prevenir el embarazo, por lo que se deberá emplear otro método anticonceptivo), bloqueadores de los canales de calcio como el bepridilo (para el tratamiento de afecciones cardíacas), inmunosupresores como tacrolimus y ciclosporina, sildenafil (para la impotencia masculina), estatinas (utilizadas para disminuir los niveles de lípidos en sangre), fenobarbital, fenitoína o carbamacepina (utilizados en el tratamiento de la epilepsia), metadona (utilizada en el tratamiento de la dependencia de opiáceos).

A continuación se relacionan ciertos medicamentos de los cuales no se esperarían interacciones farmacológicas clínicamente importantes, aunque no se puede excluir esa posibilidad: amprenavir, efavirenz y nevirapina (utilizados en el tratamiento de la infección por VIH); ketoconazol, itraconazol y fluconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos); eritromicina y claritromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas); fluoxetina, paroxetina, imipramina y amitriptilina (utilizados en el tratamiento de la depresión), omeprazol y lansoprazol (utilizados en el tratamiento de úlceras gastrointestinales), diazepam (utilizado para aliviar la ansiedad y/o los problemas de insomnio).

3. CÓMO TOMAR VIRACEPT

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viracept de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal se describe a continuación. Siga estas instrucciones para el uso ya que, de lo contrario no se beneficiará completamente del VIRACEPT.

El envase contiene dos cucharas, una de color blanco, de 1 gramo, y otra de color azul, de 5 gramos. Se debe medir una cucharada rasa empleando el mango de la segunda cuchara para retirar el polvo sobrante (véase en la siguiente fotografía).



Para pacientes que no pueden tomar comprimidos:

Para adultos y niños mayores de 13 años, la dosis recomendada de VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral es **o bien** administrada dos veces al día (BID) **o** administrada tres veces al día (TID), con la siguiente dosificación:

Dosis que debe tomar el adultos y los niños mayores de 13 años				
<u>Regimen de dosificación</u>	<u>Cuchara azul</u> 5 gramos	<u>Cuchara blanca</u> 1 gramo	<u>Gramos totales de Polvo por dosis.</u>	
Dos veces al día o	5	más	0	25
Tres veces al día	3	más	0	15

Para niños de 3 a 13 años de edad, la dosis recomendada de VIRACEPT polvo para uso oral es o bien de 50-55 mg/kg administrada dos veces al día (BID) o de 25-30 mg por kg de peso corporal administradas tres veces al día (TID).

En la siguiente tabla se indica la dosis que debe administrarse a **niños, si se toma VIRACEPT dos veces al día (BID)**.

Dosis que debe administrarse a niños de 3 a 13 años dos veces al día			
<u>Peso corporal del paciente</u>	<u>Cuchara azul</u> 5 gramos	<u>Cuchara blanca</u> 1 gramo	<u>Gramos totales de Polvo por dosis</u>
7,5 a 8,5 kg	1	más 3	8 g
8,5 a 10,5 kg	2	-	10 g
10,5 a 12 kg	2	más 2	12 g
12 a 14 kg	2	más 4	14 g
14 a 16 kg	3	más 1	16 g
16 a 18 kg	3	más 3	18 g
18 a 22 kg	4	más 1	21 g
por encima de 22 kg	5	-	25 g

En la siguiente tabla se indica la dosis que debe administrarse a **niños, si se toma VIRACEPT tres veces al día (TID)**.

Dosis que debe administrarse a niños de 3 a 13 años tres veces al día			
<u>Peso corporal del paciente</u>	<u>Cuchara azul</u> 5 gramos	<u>Cuchara blanca</u> 1 gramo	<u>Gramos totales de Polvo por dosis</u>
7,5 a 8,5 kg	-	4	4 g
8,5 a 10,5 kg	1	-	5 g
10,5 a 12 kg	1	más 1	6 g
12 a 14 kg	1	más 2	7 g
14 a 16 kg	1	más 3	8 g
16 a 18 kg	1	más 4	9 g
18 a 23 kg	2	más -	10 g
por encima de 23 kg	3	-	15 g

La forma en polvo de VIRACEPT debe administrarse por la boca junto con una comida.

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral puede mezclarse con agua, leche, leche artificial, soja enriquecida, leche de soja, suplementos dietéticos o budín. Se recomienda que una vez mezclado VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral con estos medios, se use antes de 6 horas. VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral no debe mezclarse con zumo de naranja, zumo de manzana, compota de manzana u otros líquidos o alimentos ácidos, debido al sabor. No agregar agua a los frascos de VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral.

Generalmente se recomienda VIRACEPT 250 mg comprimidos para adultos y niños mayores. Se puede administrar VIRACEPT comprimidos en vez del polvo para uso oral a niños más jóvenes que puedan tomar comprimidos. Véase el prospecto de VIRACEPT comprimidos.

Si Vd. toma más Viracept del que debiera:

Si se da cuenta de que ha tomado más VIRACEPT del que debiera, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si no localiza a su médico, vaya a la sala de urgencias más cercana, y lleve consigo el polvo de VIRACEPT. Dosis muy elevadas de VIRACEPT pueden producir trastornos en el ritmo cardíaco, entre otros síntomas.

Si olvidó tomar Viracept:

Tome la siguiente dosis en cuanto se acuerde y continúe como solía hacerlo antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viracept puede tener efectos adversos.

El efecto adverso comunicado con más frecuencia (en más de uno de cada diez pacientes) en los ensayos clínicos con comprimidos de 250 mg de VIRACEPT, fue diarrea, tanto si se tomaba como 1250 mg dos veces al día o como 750 mg tres veces al día. Los efectos adversos moderados o graves más frecuentes (en aproximadamente uno de cada cuatro hasta uno de cada cincuenta pacientes) fueron:

- diarrea,
- gases,
- sensación de mareo,
- erupción,
- bajos niveles de un tipo específico de leucocitos que luchan contra las infecciones (neutrófilos),
- resultados anormales de los análisis de sangre que miden el funcionamiento del hígado y
- resultados anormales de los análisis de sangre que miden el funcionamiento del tejido muscular.

A continuación se describen otros efectos adversos que se han experimentado con VIRACEPT:

Poco frecuentes (en más de uno entre mil, pero menos de uno entre cien personas):

reacciones alérgicas, como dificultad para respirar, fiebre, picores, hinchazón de la cara, erupciones en la piel que en ocasiones pueden formar ampollas, mareos, inflamación del páncreas. Algunas veces no hay síntomas de ello y el problema sólo se manifiesta en los análisis de sangre.

Raras (en más de una entre diez mil, pero menos de una entre mil personas):

inflamación del hígado, algunas veces con ictericia (ojos y piel amarillentos), hinchazón del vientre.

En raras ocasiones se han comunicado nuevos comienzos de diabetes mellitus, niveles altos de azúcar en sangre o un aumento de la gravedad de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían inhibidores de la proteasa. En algunos de estos casos los niveles altos de azúcar en sangre fueron graves y en algunos casos asociados a cetoacidosis (cambio en los niveles de metabolitos en sangre). Muchos pacientes presentaban condiciones médicas adicionales, algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes o niveles altos de azúcar en sangre.

En raras ocasiones, se ha comunicado una incidencia mayor de hemorragias en pacientes con hemofilia de tipos A y B (pacientes que tienen problemas de coagulación sanguínea), mientras se tomaba este medicamento u otro inhibidor de la proteasa. Si le sucede esto, solicite el consejo de su médico inmediatamente.

El tratamiento antirretroviral combinado puede producir cambios en la forma corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo de estas alteraciones. El tratamiento antirretroviral combinado

también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, hiperlipidemia (aumento de las grasas en sangre), y resistencia a la insulina.

En raras ocasiones se han comunicado casos de dolor muscular, dolor a la presión o debilidad, particularmente en tratamiento antirretroviral combinado con inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones estos trastornos musculares fueron graves causando degeneración muscular (rabdomiólisis).

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico. También deberá comunicar a su médico si padece cualquier síntoma grave o inusual, o si cualquier efecto adverso que crea que puede tener empeora o persiste.

5. CONSERVACIÓN DE VIRACEPT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en la etiqueta y en el embalaje.

Si tiene otras preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +370 5 2362718

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 608 18 88

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Este prospecto fue aprobado el {fecha}

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es VIRACEPT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar VIRACEPT
3. Cómo tomar VIRACEPT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VIRACEPT
6. Información adicional

VIRACEPT 250 mg comprimidos
Nelfinavir

El principio activo es el nelfinavir. VIRACEPT 250 mg comprimidos contiene 292,25 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 250 mg de nelfinavir (como base libre).

Los demás componentes son silicato de calcio, crospovidona, estearato de magnesio e indigocarmín (E132) en polvo.

Titular de la Autorización de Comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

1. QUÉ ES VIRACEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Comprimidos de 250 mg.

VIRACEPT 250 mg comprimidos se comercializa en frascos de plástico que contienen 270 comprimidos.

VIRACEPT es un agente antirretroviral. Pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteasa. Presenta actividad contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ayudando a reducir el número de partículas de VIH presentes en la sangre.

Su médico le ha recetado VIRACEPT porque usted tiene una infección causada por el VIH. La infección por VIH es una enfermedad que se contagia por contacto con sangre que contenga partículas de VIH o por contacto sexual con un individuo infectado.

VIRACEPT debe tomarse en combinación con otros medicamentos que sean activos frente al VIH. A estos medicamentos, incluido VIRACEPT, se les denomina agentes antirretrovirales. Estas combinaciones han demostrado reducir el número de partículas de VIH en sangre e incrementar las células CD4 circulantes (tipo de leucocitos cuyo número se ve reducido específicamente por el VIH, conduciendo a un mayor riesgo de padecer muchos tipos de infecciones).

2. ANTES DE TOMAR VIRACEPT

No tome Viracept:

- si es alérgico al nelfinavir o a cualquiera de los demás componentes.
- si Vd. está tomando un medicamento que contenga cualquiera de las siguientes sustancias: terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo (a veces se utilizan para el tratamiento de la migraña), rifampicina, o preparaciones a base de hierbas que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*).

Tenga especial cuidado con Viracept:

Debe saber que VIRACEPT no cura la infección por VIH y que usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la enfermedad por VIH. Por lo tanto, debe permanecer bajo el cuidado de su médico mientras tome VIRACEPT.

No se ha demostrado que el tratamiento con VIRACEPT reduzca el riesgo de transmisión del VIH a otros individuos mediante contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Puede producirse redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado. Consulte a su médico si observa cambios en la grasa corporal.

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

Problemas óseos:

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentra la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Consulte a su médico si tiene diabetes, puesto que en raras ocasiones, se ha notificado un aumento de la gravedad de la diabetes existente en pacientes que recibían tratamiento con inhibidores de la proteasa (véase también el apartado 4 de este prospecto).

Consulte a su médico si tiene hemofilia, puesto que en raras ocasiones, se han comunicado casos de aumento de hemorragias mientras se administraba este tratamiento u otro inhibidor de la proteasa (véase también el apartado 4 de este prospecto).

Niños:

Todavía no se conoce la seguridad y actividad de VIRACEPT en niños menores de 3 años.

Pacientes con enfermedad renal:

No se dispone de suficientes datos sobre pacientes con esta enfermedad que estén tomando VIRACEPT. Si usted sufre enfermedad renal consulte con su médico.

Pacientes con enfermedad hepática:

Si usted tiene antecedentes de enfermedad hepática coménteselo a su médico. Los pacientes con hepatitis B o C crónicas y que estén en tratamiento con fármacos antirretrovirales tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales, y pueden necesitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento del hígado.

Toma de Viracept con los alimentos y bebidas:

Para obtener un beneficio completo de VIRACEPT, los comprimidos de VIRACEPT deben tomarse con una comida.

Embarazo:

No se sabe si VIRACEPT es perjudicial para el feto, cuando es tomado por una mujer embarazada. Si está embarazada, debería tomar VIRACEPT solamente si su médico decidiera que es claramente necesario. Informe a su médico si está embarazada o intenta quedarse embarazada.

Lactancia:

Vd. no debe dar el pecho mientras está tomando VIRACEPT. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no deben dar el pecho a su bebé para evitar la transmisión del VIH. Informe a su médico si está dando el pecho a su bebé o piensa hacerlo. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

VIRACEPT no produce ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, o éste es insignificante.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Los pacientes en tratamiento con VIRACEPT no deben tomar productos que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) pues podría ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias. Otros medicamentos que *no pueden tomarse* con VIRACEPT son rifampicina (utilizada para tratar infecciones bacterianas), terfenadina o astemizol (comúnmente utilizados para tratar los síntomas de alergia), cisaprida (para ardores de estómago o problemas con el sistema digestivo), amiodarona o quinidina (utilizadas para tratar irregularidades en el ritmo cardiaco), triazolam o midazolam (utilizados para aliviar la ansiedad y/o los problemas con el sueño), derivados del cornezuelo (utilizados para el tratamiento de la migraña) y pimozida (para problemas psiquiátricos).

VIRACEPT *puede tomarse* con la mayoría de los medicamentos que se usan comúnmente en el tratamiento de la infección por el VIH, pero se requiere especial precaución con algunos de éstos y también con otros medicamentos. Esto se debe a que la acción de VIRACEPT y de los otros medicamentos puede verse afectada cuando se toman juntos.

Consulte a su médico si está tomando los siguientes medicamentos. En algunos casos, su utilización junto con VIRACEPT no se suele recomendar. En otros casos, puede ser necesario una mayor monitorización y/o un cambio de la dosis de estos medicamentos o de VIRACEPT: ritonavir, indinavir, saquinavir y delavirdina (utilizados en el tratamiento de la infección por VIH), rifabutina (utilizada para tratar infecciones bacterianas), píldoras anticonceptivas (cuando se administran junto con VIRACEPT pueden no prevenir el embarazo, por lo que se deberá emplear otro método anticonceptivo), bloqueadores de los canales de calcio como el bepridilo (para el tratamiento de afecciones cardíacas), inmunosupresores como tacrolimus y ciclosporina, sildenafilo (para la impotencia masculina),

estatinas (utilizadas para disminuir los niveles de lípidos en sangre), fenobarbital, fenitoína o carbamacepina (utilizados en el tratamiento de la epilepsia), metadona (utilizada en el tratamiento de la dependencia de opiáceos).

A continuación se relacionan ciertos medicamentos de los cuales no se esperarían interacciones farmacológicas clínicamente importantes, aunque no se puede excluir esa posibilidad: amprenavir, efavirenz y nevirapina (utilizados en el tratamiento de la infección por VIH); ketoconazol, itraconazol y fluconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos); eritromicina y claritromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas); fluoxetina, paroxetina, imipramina y amitriptilina (utilizados en el tratamiento de la depresión), omeprazol y lansoprazol (utilizados en el tratamiento de úlceras gastrointestinales), diazepam (utilizado para aliviar la ansiedad y/o los problemas de insomnio).

3. CÓMO TOMAR VIRACEPT

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viracept de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal se describe a continuación. Siga estas instrucciones para el uso ya que, de lo contrario no se beneficiará completamente del VIRACEPT.

VIRACEPT 250 mg comprimidos debe administrarse por la boca. Los comprimidos deben tragarse enteros y deben tomarse junto con una comida.

Para adultos y niños mayores de 13 años, la dosis recomendada de VIRACEPT 250 mg comprimidos es o bien 1250 mg, administrados en cinco comprimidos de 250 mg, dos veces al día (BID) ó 750 mg, administrados en tres comprimidos de 250 mg, tres veces al día (TID).

Para niños, de 3 a 13 años de edad, la dosis recomendada es o bien de 50-55 mg/kg si VIRACEPT se administra dos veces al día (BID) o de 25 – 30 mg por kg de peso corporal, si VIRACEPT se administra tres veces al día (TID) como sigue:

Si Vd. Está tomando VIRACEPT comprimidos dos veces al día

Peso Corporal (kg)	Número de comprimidos dos veces al día*
de 18 a < 22	4
≥ 22	5

Si Vd. Está tomando VIRACEPT comprimidos tres veces al día

Peso corporal (kg)	Número de comprimidos tres veces al día*
De 18 a < 23	2
≥ 23	3

*véase el Prospecto de VIRACEPT polvo para uso oral para pacientes con peso corporal inferior a 18 kg

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral también se puede administrar a adultos y niños que no puedan tomar comprimidos (véase el Prospecto de VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral).

Si Vd. toma más Viracept del que debiera:

Si se da cuenta de que ha tomado más VIRACEPT del que debiera, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si no localiza a su médico, vaya a la sala de urgencias más cercana, y lleve consigo los comprimidos de VIRACEPT. Dosis muy elevadas de VIRACEPT pueden producir trastornos en el ritmo cardíaco, entre otros síntomas.

Si olvidó tomar Viracept:

Tome la siguiente dosis en cuanto se acuerde y continúe como solía hacerlo antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viracept puede tener efectos adversos.

El efecto adverso comunicado con más frecuencia (en más de uno de cada diez pacientes) en los ensayos clínicos con comprimidos de 250 mg de VIRACEPT, fue diarrea, tanto si se tomaba como 1250 mg dos veces al día o como 750 mg tres veces al día. Los efectos adversos moderados o graves más frecuentes (en aproximadamente uno de cada cuatro hasta uno de cada cincuenta pacientes) fueron:

- diarrea,
- gases,
- sensación de mareo,
- erupción,
- bajos niveles de un tipo específico de leucocitos que luchan contra las infecciones (neutrófilos),
- resultados anormales de los análisis de sangre que miden el funcionamiento del hígado y
- resultados anormales de los análisis de sangre que miden el funcionamiento del tejido muscular.

A continuación se describen otros efectos adversos que se han experimentado con VIRACEPT:

Poco frecuentes (en más de uno entre mil, pero menos de uno entre cien personas):

reacciones alérgicas, como dificultad para respirar, fiebre, picores, hinchazón de la cara, erupciones en la piel que en ocasiones pueden formar ampollas, mareos, inflamación del páncreas. Algunas veces no hay síntomas de ello y el problema sólo se manifiesta en los análisis de sangre.

Raras (en más de una entre diez mil, pero menos de una entre mil personas):

inflamación del hígado, algunas veces con ictericia (ojos y piel amarillentos), hinchazón del vientre.

En raras ocasiones se han comunicado nuevos comienzos de diabetes mellitus, niveles altos de azúcar en sangre o un aumento de la gravedad de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían inhibidores de la proteasa. En algunos de estos casos los niveles altos de azúcar en sangre fueron graves y en algunos casos asociados a cetoacidosis (cambio en los niveles de metabolitos en sangre). Muchos pacientes presentaban condiciones médicas adicionales, algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes o niveles altos de azúcar en sangre.

En raras ocasiones, se ha comunicado una incidencia mayor de hemorragias en pacientes con hemofilia de tipos A y B (pacientes que tienen problemas de coagulación sanguínea), mientras se tomaba este medicamento u otro inhibidor de la proteasa. Si le sucede esto, solicite el consejo de su médico inmediatamente.

El tratamiento antirretroviral combinado puede producir cambios en la forma corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo de estas alteraciones. El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, hiperlipidemia (aumento de las grasas en sangre), y resistencia a la insulina.

En raras ocasiones se han comunicado casos de dolor muscular, dolor a la presión o debilidad, particularmente en tratamiento antirretroviral combinado con inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones estos trastornos musculares fueron graves causando degeneración muscular (rabdomiólisis).

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico. También deberá comunicar a su médico si padece cualquier síntoma grave o inusual, o si cualquier efecto adverso que crea que puede tener empeora o persiste.

5. CONSERVACIÓN DE VIRACEPT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en la etiqueta y en el embalaje.

Si tiene otras preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 608 18 88

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +370 5 2362718

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Este prospecto fue aprobado el {fecha}

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es VIRACEPT y para qué se utiliza
2. Antes de tomar VIRACEPT
3. Cómo tomar VIRACEPT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VIRACEPT
6. Información adicional

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película
Nelfinavir

El principio activo es el nelfinavir. VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película contiene 292,25 mg de nelfinavir mesilato, equivalente a 250 mg de nelfinavir (como base libre).

Los demás componentes son silicato de calcio, crospovidona, estearato de magnesio, indigocarmín (E132) en polvo, hipromelosa y triacetato de glicerol.

Titular de la Autorización de Comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

Roche Farma S.A.
C/Severo Ochoa 13
Polígono Ind. de Leganés
E-28914 Leganés
España.

1. QUÉ ES VIRACEPT Y PARA QUÉ SE UTILIZA

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película se comercializa en frascos de plástico que contienen 270 ó 300 comprimidos recubiertos con película. Es posible que no estén disponibles los dos tamaños de envase.

VIRACEPT es un agente antirretroviral. Pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteasa. Presenta actividad contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ayudando a reducir el número de partículas de VIH presentes en la sangre.

Su médico le ha recetado VIRACEPT porque usted tiene una infección causada por el VIH. La infección por VIH es una enfermedad que se contagia por contacto con sangre que contenga partículas de VIH o por contacto sexual con un individuo infectado.

VIRACEPT debe tomarse en combinación con otros medicamentos que sean activos frente al VIH. A estos medicamentos, incluido VIRACEPT, se les denomina agentes antirretrovirales. Estas combinaciones han demostrado reducir el número de partículas de VIH en sangre e incrementar las células CD4 circulantes (tipo de leucocitos cuyo número se ve reducido específicamente por el VIH, conduciendo a un mayor riesgo de padecer muchos tipos de infecciones).

2. ANTES DE TOMAR VIRACEPT

No tome Viracept:

- si es alérgico al nelfinavir o a cualquiera de los demás componentes.
- si Vd. está tomando un medicamento que contenga cualquiera de las siguientes sustancias: terfenadina, astemizol, cisaprida, amiodarona, quinidina, pimozida, triazolam, midazolam, derivados del cornezuelo (a veces se utilizan para el tratamiento de la migraña), rifampicina, o preparaciones a base de hierbas que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*).

Tenga especial cuidado con Viracept:

Debe saber que VIRACEPT no cura la infección por VIH y que usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la enfermedad por VIH. Por lo tanto, debe permanecer bajo el cuidado de su médico mientras tome VIRACEPT.

No se ha demostrado que el tratamiento con VIRACEPT reduzca el riesgo de transmisión del VIH a otros individuos mediante contacto sexual o por contaminación de la sangre.

Puede producirse redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado. Consulte a su médico si observa cambios en la grasa corporal.

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

Problemas óseos:

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentra la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Consulte a su médico si tiene diabetes, puesto que en raras ocasiones, se ha notificado un aumento de la gravedad de la diabetes existente en pacientes que recibían tratamiento con inhibidores de la proteasa (véase también el apartado 4 de este prospecto).

Consulte a su médico si tiene hemofilia, puesto que en raras ocasiones, se han comunicado casos de aumento de hemorragias mientras se administraba este tratamiento u otro inhibidor de la proteasa (véase también el apartado 4 de este prospecto).

Niños:

Todavía no se conoce la seguridad y actividad de VIRACEPT en niños menores de 3 años.

Pacientes con enfermedad renal:

No se dispone de suficientes datos sobre pacientes con esta enfermedad que estén tomando VIRACEPT. Si usted sufre enfermedad renal consulte con su médico.

Pacientes con enfermedad hepática:

Si usted tiene antecedentes de enfermedad hepática coménteselo a su médico. Los pacientes con hepatitis B o C crónicas y que estén en tratamiento con fármacos antirretrovirales tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales, y pueden necesitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento del hígado.

Toma de Viracept con los alimentos y bebidas:

Para obtener un beneficio completo de VIRACEPT, los comprimidos recubiertos con película de VIRACEPT deben tomarse con una comida.

Embarazo:

No se sabe si VIRACEPT es perjudicial para el feto, cuando es tomado por una mujer embarazada. Si está embarazada, debería tomar VIRACEPT solamente si su médico decidiera que es claramente necesario. Informe a su médico si está embarazada o intenta quedarse embarazada.

Lactancia:

Vd. no debe dar el pecho mientras está tomando VIRACEPT. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no deben dar el pecho a su bebé para evitar la transmisión del VIH. Informe a su médico si está dando el pecho a su bebé o piensa hacerlo. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

VIRACEPT no produce ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, o éste es insignificante.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Los pacientes en tratamiento con VIRACEPT no deben tomar productos que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) pues podría ocasionar una pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias. Otros medicamentos que *no pueden tomarse* con VIRACEPT son rifampicina (utilizada para tratar infecciones bacterianas), terfenadina o astemizol (comúnmente utilizados para tratar los síntomas de alergia), cisaprida (para ardores de estómago o problemas con el sistema digestivo), amiodarona o quinidina (utilizadas para tratar irregularidades en el ritmo cardiaco), triazolam o midazolam (utilizados para aliviar la ansiedad y/o los problemas con el sueño), derivados del cornezuelo (utilizados para el tratamiento de la migraña) y pimozida (para problemas psiquiátricos). VIRACEPT *puede tomarse* con la mayoría de los medicamentos que se usan comúnmente en el tratamiento de la infección por el VIH, pero se requiere especial precaución con algunos de éstos y también con otros medicamentos. Esto se debe a que la acción de VIRACEPT y de los otros medicamentos puede verse afectada cuando se toman juntos.

Consulte a su médico si está tomando los siguientes medicamentos. En algunos casos, su utilización junto con VIRACEPT no se suele recomendar. En otros casos, puede ser necesario una mayor monitorización y/o un cambio de la dosis de estos medicamentos o de VIRACEPT: ritonavir, indinavir, saquinavir y delavirdina (utilizados en el tratamiento de la infección por VIH), rifabutina (utilizada para tratar infecciones bacterianas), píldoras anticonceptivas (cuando se administran junto con VIRACEPT pueden no prevenir el embarazo, por lo que se deberá emplear otro método anticonceptivo), bloqueadores de los canales de calcio como el bepridilo (para el tratamiento de afecciones cardíacas), inmunosupresores como tacrolimus y ciclosporina, sildenafilo (para la impotencia masculina) estatinas (utilizadas para disminuir los niveles de lípidos en sangre)

fenobarbital, fenitoína o carbamacepina (utilizado en el tratamiento de la epilepsia), metadona (utilizada en el tratamiento de la dependencia de opiáceos).

A continuación se relacionan ciertos medicamentos de los cuales no se esperarían interacciones farmacológicas clínicamente importantes, aunque no se puede excluir esa posibilidad: amprenavir, efavirenz y nevirapina (utilizados en el tratamiento de la infección por VIH); ketoconazol, itraconazol y fluconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos); eritromicina y claritromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas); fluoxetina, paroxetina, imipramina y amitriptilina (utilizados en el tratamiento de la depresión), omeprazol y lansoprazol (utilizados en el tratamiento de úlceras gastrointestinales), diazepam (utilizado para aliviar la ansiedad y/o los problemas de insomnio).

3. CÓMO TOMAR VIRACEPT

Siga exactamente las instrucciones de administración de Viracept de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal se describe a continuación. Siga estas instrucciones para el uso ya que, de lo contrario no se beneficiará completamente del VIRACEPT.

VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película debe administrarse por la boca. Los comprimidos deben tragarse enteros y deben tomarse junto con una comida.

Para adultos y niños mayores de 13 años, la dosis recomendada de VIRACEPT 250 mg comprimidos recubiertos con película es o bien 1250 mg, administrados en cinco comprimidos de 250 mg, dos veces al día (BID) ó 750 mg, administrados en tres comprimidos de 250 mg, tres veces al día (TID).

Para niños, de 3 a 13 años de edad, la dosis recomendada es o bien de 50-55 mg/kg si VIRACEPT se administra dos veces al día (BID) o de 25 – 30 mg por kg de peso corporal, si VIRACEPT se administra tres veces al día (TID) como sigue:

Si Vd. Está tomando VIRACEPT comprimidos recubiertos con película dos veces al día

Peso corporal (kg)	Número de comprimidos dos veces al día*
de 18 a < 22	4
≥ 22	5

Si Vd. Está tomando VIRACEPT comprimidos recubiertos con película tres veces al día

Peso corporal (kg)	Número de comprimidos tres veces al día*
de 18 a < 23	2
≥ 23	3

*véase el Prospecto de VIRACEPT polvo para uso oral para pacientes con peso corporal inferior a 18 kg

VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral también se puede administrar a adultos y niños que no pueden tomar comprimidos (véase el Prospecto de VIRACEPT 50 mg/g polvo para uso oral).

Si Vd. toma más Viracept del que debiera:

Si se da cuenta de que ha tomado más VIRACEPT del que debiera, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si no localiza a su médico, vaya a la sala de urgencias más cercana, y lleve consigo los comprimidos de VIRACEPT. Dosis muy elevadas de VIRACEPT pueden producir trastornos en el ritmo cardíaco, entre otros síntomas.

Si olvidó tomar Viracept:

Tome la siguiente dosis en cuanto se acuerde y continúe como solía hacerlo antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Viracept puede tener efectos adversos.

El efecto adverso comunicado con más frecuencia (en más de uno de cada diez pacientes) en los ensayos clínicos con comprimidos de 250 mg de VIRACEPT, fue diarrea, tanto si se tomaba como 1250 mg dos veces al día o como 750 mg tres veces al día. Los efectos adversos moderados o graves más frecuentes (en aproximadamente uno de cada cuatro hasta uno de cada cincuenta pacientes) fueron:

- diarrea,
- gases,
- sensación de mareo,
- erupción,
- bajos niveles de un tipo específico de leucocitos que luchan contra las infecciones (neutrófilos),
- resultados anormales de los análisis de sangre que miden el funcionamiento del hígado y
- resultados anormales de los análisis de sangre que miden el funcionamiento del tejido muscular.

A continuación se describen otros efectos adversos que se han experimentado con VIRACEPT:

Poco frecuentes (en más de uno entre mil, pero menos de uno entre cien personas):

reacciones alérgicas, como dificultad para respirar, fiebre, picores, hinchazón de la cara, erupciones en la piel que en ocasiones pueden formar ampollas, mareos, inflamación del páncreas. Algunas veces no hay síntomas de ello y el problema se sólo manifiesta en los análisis de sangre.

Raras (en más de una entre diez mil, pero menos de una entre mil personas):

inflamación del hígado, algunas veces con ictericia (ojos y piel amarillentos), hinchazón del vientre.

En raras ocasiones se han comunicado nuevos comienzos de diabetes mellitus, niveles altos de azúcar en sangre o un aumento de la gravedad de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían inhibidores de la proteasa. En algunos de estos casos los niveles altos de azúcar en sangre fueron graves y en algunos casos asociados a cetoacidosis (cambio en los niveles de metabolitos en sangre). Muchos pacientes presentaban condiciones médicas adicionales, algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes o niveles altos de azúcar en sangre.

En raras ocasiones se ha comunicado una incidencia mayor de hemorragias en pacientes con hemofilia de tipos A y B (pacientes que tienen problemas de coagulación sanguínea), mientras se tomaba este medicamento u otro inhibidor de la proteasa. Si le sucede esto, solicite el consejo de su médico inmediatamente.

El tratamiento antirretroviral combinado puede producir cambios en la forma corporal debido a cambios en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen (barriga) y otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo de estas alteraciones. El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, hiperlipidemia (aumento de las grasas en sangre), y resistencia a la insulina.

En raras ocasiones se han comunicado casos de dolor muscular, dolor a la presión o debilidad, particularmente en tratamiento antirretroviral combinado con inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones estos trastornos musculares fueron graves causando degeneración muscular (rabdomiólisis).

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico. También deberá comunicar a su médico si padece cualquier síntoma grave o inusual, o si cualquier efecto adverso que crea que puede tener empeora o persiste.

5. CONSERVACIÓN DE VIRACEPT

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en la etiqueta y en el embalaje.

Si tiene otras preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 608 18 88

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +370 5 2362718

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Este prospecto fue aprobado el {fecha}