


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13594/22.06.06	
629/20.06.06	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 g VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение се съдържат 58.45 mg nelfinavir mesylate, съответстващ на 50 mg nelfinavir (като свободна база). За помощните вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

VIRACEPT е показан при комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, подрастващи и деца на 3 години и по-големи, заразени с човешки вирус на имунодефицит (HIV-1).

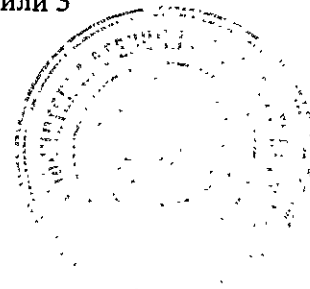
При пациенти, лекувани с протеазни инхибитори (ПИ), изборът на nelfinavir трябва да се основава на индивидуалните резултати от изследването на вирусната резистентност и предшестващото лечение.

Виж раздел 5.1. Фармакодинамични свойства.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Препоръчва се VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение да се прилага по време на хранене.

Пациенти над 13 години: VIRACEPT таблетки 250 mg се препоръчва за възрастни и по-големи деца (виж кратката характеристика на продукта на VIRACEPT таблетки 250 mg). Препоръчваната доза VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение при пациенти, които не могат да приемат таблетки, е 1250 mg два пъти дневно или 750 mg три пъти дневно. Всички пациенти над 13 години трябва да приемат 5 равни лъжички от 5g два пъти дневно или 3 равни лъжички от 5g три пъти дневно.



Ефективността на схемата на лечение с приложение два пъти дневно в сравнение с приложение три пъти дневно е оценявана предимно при пациенти, нелекувани с ПИ (виж раздел 5.1. Фармакодинамични свойства).

Пациенти на възраст между 3 и 13 години: при деца се препоръчва лечението да започне с единична доза 50-55 mg/kg два пъти дневно или 25-30 mg/kg при схема на лечение с приложение три пъти дневно. При деца, които могат да приемат таблетки, може да се приложи VIRACEPT таблетки вместо прах за перорално приложение (виж кратката характеристика на продукта на VIRACEPT таблетки).

Препоръчаната доза VIRACEPT прах за перорално приложение при схема на лечение два пъти дневно за деца на възраст между 3 и 13 години с използване на комбинация от лъжички от 1 грам и 5 грама е показана в следната таблица. Пациентът трябва да бъде инструктиран да използва дръжката на втората лъжичка, за да премахне излишното количество прах до заравняване на праха в първата лъжичка.

<u>Телесно тегло на пациента</u> (kg)	<u>Общо прах за една доза</u> (g)	<u>Бяла лъжичка</u> 1 gram		<u>Синя лъжичка</u> 5 gram
7.5 до < 8.5	8	3	плюс	1
>8.5 до < 10.5	10	0	плюс	2
> 10.5 до < 12	12	2	плюс	2
> 12 до < 14	14	4	плюс	2
> 14 до < 16	16	1	плюс	3
> 16 до < 18	18	3	плюс	3
> 18 до < 23	21	1	плюс	4
> 23	25	0	плюс	5

Препоръчаната доза VIRACEPT прах за перорално приложение при схема на лечение три пъти дневно за деца на възраст между 3 и 13 години с използване на комбинация от лъжички от 1 грам и 5 грама е показана в следната таблица. Пациентът трябва да бъде инструктиран да използва дръжката на втората лъжичка, за да премахне излишното количество прах до заравняване на праха в първата лъжичка.

<u>Телесно тегло на пациента</u> (kg)	<u>Общо прах за една доза</u> (g)	<u>Бяла лъжичка</u> 1 gram		<u>Синя лъжичка</u> 5 gram
7.5 до < 8.5	4	4	плюс	0

8.5 до < 10.5	5	0	плюс	1
10.5 до < 12	6	1	плюс	1
12 до < 14	7	2	плюс	1
14 до < 16	8	3	плюс	1
16 до < 18	9	4	плюс	1
18 до < 23	10	0	плюс	2
≥ 23	15	0	плюс	3

Прахът за перорално приложение може да бъде смесван с вода, соева смес, соево мляко, хранителни добавки или пудинг. Препоръчва се смесеният с тези продукти VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение да се употреби до 6 часа. Поради вкуса, не се препоръчва смесване с кисели храни или сок (напр. портокалов сок, ябълков сок или ябълков сос). Не добавяйте вода към шишето с VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение.

Лечението с VIRACEPT трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Бъбречно и чернодробно увреждане: няма данни, специфични за пациенти с бъбречно увреждане, и поради това не могат да се направят специфични препоръки за дозиране. Nelfinavir основно се метаболизира и елиминира в черния дроб. Няма данни, специфични за пациенти с чернодробно увреждане, и поради това не могат да се направят специфични препоръки за дозиране (виж раздел 5.2.). Прилагането на VIRACEPT на пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция трябва да става внимателно.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към nelfinavir или някое от помощните вещества.

VIRACEPT е противопоказан при кърмачки.

VIRACEPT не трябва да се прилага едновременно с медикаменти с тесен терапевтичен прозорец, субстрати на CYP3A4. При едновременно прилагане с такива лекарства може да се развие конкурентно потискане на метаболизма им и да възникне възможност за сериозни и/или застрашаващи живота нежелани лекарствени реакции като сърдечни ритъмни нарушения (напр. при terfenadine, astemizole, cisapride, amiodarone, quinidine, pimozone), удължено седирание или потискане на дишането (напр. при triazolam, midazolam) или други нарушения (напр. производни на ерготамин).

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

Виж също раздел 4.5.

Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не трябва да се прилагат по време на употреба на nelfinavir поради риск от понижаване на плазмените концентрации и намаление на клиничния ефект на nelfinavir (виж 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

На пациентите трябва да се обясни, че VIRACEPT не лекува HIV инфекцията, че те може да продължат да развиват инфекции или други болести, свързани с HIV заболяването. Не е доказано, че VIRACEPT намалява риска от предаване на HIV при полов контакт или по кръвен път.

Синдром на имунна реактивация:

При започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) на пациенти с HIV инфекция с тежък имунен дефицит може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни условни патогени, която да предизвика сериозни клинични състояния или влошаване на симптоматиката. Обикновено такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от началото на КАРТ. Подходящ пример са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции или пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всеки симптом на възпаление трябва да се оценява и да се започне лечение при нужда.

Чернодробно заболяване:

Безопасността и ефективността на nelfinavir при пациенти със значимо съпътстващо чернодробно заболяване не са установени. Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са подложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития. При едновременно антиретровирусно лечение на хепатит В или С, моля направете справка и със съответната лекарствена информация за тези продукти.

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да се проследяват съгласно обичайната практика. При данни за влошаване на чернодробното заболяване на такива пациенти трябва да се помисли за временно прекъсване или преустановяване на лечението.

Бъбречно увреждане:

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

Не е установена безвредността и действието на nelfinavir при деца на възраст под 3 години.

Препоръчва се внимание, когато VIRACEPT се прилага едновременно с медикаменти индуктори или инхибитори на CYP3A4; подобни комбинации може да наложат коригиране на дозата (виж също раздели 4.3., 4.5. и 4.8.)

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

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

Приложението на VIRACEPT може да доведе до намаление на AUC на phenytoin. Поради това концентрациите на phenytoin трябва да се проследяват по време на едновременна употреба с VIRACEPT (виж раздел 4.5.).

AUC на methadone може да се намали при едновременно приложение с VIRACEPT. Поради това може да се наложи увеличаване на дозата на methadone по време на едновременна употреба с VIRACEPT (виж раздел 4.5.).

Едновременно приложение на комбинирани орални контрацептиви, съдържащи norethindrone и 17- α -ethinyl estradiol, с VIRACEPT води до намаление на AUC на контрацептивното средство. Поради това трябва да се има предвид прилагане на алтернативни контрацептивни мерки (виж раздел 4.5.).

VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение съдържа аспартам като подсладител. Аспартам е източник на фенилаланин и поради това не е подходящ за пациенти с фенилкетонурия.

При пациенти, лекувани с ПИ, се съобщава за отключване на захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет. При някои от тези пациенти хипергликемията е била тежка, а в отделни случаи е била съпроводена и с кетоацидоза. Много пациенти са имали съпътстващи състояния, някои от които налагат лечение с медикаменти, свързани с развитие на диабет или хипергликемия.

Има съобщения за по-често кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при хемофилици тип А и В, лекувани с ПИ. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. В повече от половината от съобщенията лечението с ПИ е продължило или е подновено след временно прекратяване. Предполага се причинно-следствена връзка, независимо че механизмът на действие не е изяснен. Поради това пациентите с хемофилия трябва да са информирани за възможността от по-чести кръвоизливи.

Комбинираната антиретровирусна терапия при пациенти с HIV е била свързана с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия). Късните последици от тези събития засега са неизвестни. Познанията относно механизма са непълни. Приема се хипотетична връзка между висцералната липоматоза и ПИ и липоатрофията и нуклеозидните аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). По-висок риск от липодистрофия е бил свързан с индивидуални фактори, като по-напреднала възраст, и с лекарство-свързани фактори, като по-продължително лечение с антиретровирусни средства и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физикални данни за преразпределяне на мастната тъкан. Трябва да се прецени нуждата от измерване на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Нарушенията на липидите трябва да се лекуват според клиничните правила (виж раздел 4.8.).

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Nelfinavir частично се метаболизира от системата на цитохром P450 3A (CYP3A). Едновременното прилагане на лекарства, които индуцират CYP3A или потенциално токсични продукти, които от своя страна се метаболизират от CYP3A, трябва да става много внимателно. Според резултатите от проучванията *in vitro*, малко вероятно е nelfinavir в терапевтични концентрации да потисне други изоформи на цитохром P450.

Други антиретровирусни средства:

Нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs):

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

Други протеазни инхибитори (ПИ):

Ritonavir: прилагането на единична доза 750 mg nelfinavir след 3 дози ritonavir 500 mg два пъти дневно води до повишаване на площта под кривата концентрация-време на nelfinavir (AUC) със 152% и до удължаване на елиминационния полуживот на nelfinavir със 156%. Прилагането на единична доза от 500 mg ritonavir след шест дози nelfinavir 750 mg три пъти дневно води до минимално повишение (8%) на плазмената AUC на ritonavir. Безвредността на тази комбинация не е проучена.

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

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

Amprenavir: едновременното прилагане на amprenavir 800 mg три пъти дневно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно води до повишаване на плазмената AUC на amprenavir и увеличение на C_{min} на amprenavir със 189%. Не е необходимо коригиране на дозата на двата лекарствени продукта, когато nelfinavir се прилага в комбинация с amprenavir.

Ненуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs):



Efavirenz: Едновременното прилагане на efavirenz 600 mg четири пъти дневно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно повишава AUC на nelfinavir с 20% без промени в AUC на efavirenz. Не се налага корекция на дозата при едновременно прилагане на VIRACEPT и efavirenz.

Delavirdine: Едновременното прилагане на nelfinavir 750 mg три пъти дневно с delavirdine 400 mg три пъти дневно води до повишение на AUC на nelfinavir със 107% и намаление на AUC на delavirdine с 31%. Безвредността на тази лекарствена комбинация не е проучена и поради това тя не се препоръчва.

Nevirapine: Наличните данни не предполагат клинично значимо взаимодействие при едновременно прилагане на nelfinavir 750 mg три пъти дневно и nevirapine 200 mg два пъти дневно. Не се налага корекция на дозата при едновременно прилагане на VIRACEPT и nevirapine.

Метаболитни ензимни индуктори: rifampicin понижава плазмената AUC на nelfinavir с 82%. Други мощни индуктори на CYP3A (напр. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin) също могат да понижат плазмените концентрации на nelfinavir. Ако лечението с тези препарати е наложително, лекарят трябва да прецени възможността от приемане на алтернативно средство, когато пациентът се лекува с VIRACEPT.

Rifabutin: Едновременното прилагане на nelfinavir 750 mg три пъти дневно и rifabutin 300 mg веднъж дневно води до намаление на плазмената AUC на nelfinavir с 32% и 207% повишение на плазмената AUC на rifabutin (виж също раздел 4.4.). Едновременното прилагане на nelfinavir 750 mg три пъти дневно и половината от стандартната доза rifabutin 150 mg веднъж дневно води до намаление на плазмената AUC на nelfinavir с 32% и повишение на плазмената AUC на rifabutin с 83%. За разлика от това, едновременното прилагане на VIRACEPT 1250 mg два пъти дневно и половината от стандартната доза rifabutin 150 mg четири пъти дневно не е довело до промени на плазмената AUC на nelfinavir. Необходимо е намаление на дозата на rifabutin наполовина до 150 веднъж дневно, когато се прилага едновременно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно или 1250 mg два пъти дневно.

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

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*): Плазмените нива на nelfinavir може да се намалят при едновременна употреба на билкови продукти.



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

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

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

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

комбинация, може да получат симптоми на отнемане и да се нуждаят от увеличение на дозата на methadone.

Други потенциални взаимодействия: Nelfinavir повишава плазмените концентрации на terfenadine. Ето защо VIRACEPT не трябва да се прилага едновременно с terfenadine, тъй като съществува риск от сериозни и/или застрашаващи живота сърдечни аритмии. Понеже подобно взаимодействие може да се развие при едновременно лечение с astemizole и cisapride, VIRACEPT не следва да бъде прилаган едновременно и с тези лекарства. Независимо че не са проведени насочени проучвания, мощни седативни средства, метаболизирани от СYP3A, като triazolam или midazolam, не трябва да се предписват едновременно с VIRACEPT поради риск от пролонгирано седирание. При останалите съединения, които са субстрати на СYP3A (напр. amiodarone, quinidine, калциеви антагонисти, включително bepridil, ерго-производни, включително ерготамин и дихидроерготамин, имunosупресори, включително tacrolimus и ciclosporin, sildenafil и pimozone) едновременното прилагане с VIRACEPT може да повиши плазмените им концентрации. Поради това се налага пациентите да бъдат под медицински контрол за откриване на токсични ефекти, свързана с тези лекарства.

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

4.6. Бременност и кърмене

При проведените проучвания с животни върху репродуктивната токсичност с дози, осигуряващи системна експозиция, сравнима с наблюдаваната след приложение на клинични дози, не се отбелязват свързани с лечението нежелани реакции. Клиничният опит с бременни жени е ограничен. VIRACEPT трябва да бъде прилаган по време на бременност само след внимателна оценка на състоянието.

Препоръчва се заразени с HIV жени да не кърмят при никакви обстоятелства, за да се предотврати предаването на HIV. Проучванията при плъхове показват, че nelfinavir се екскретира в кърмата. Няма данни дали nelfinavir преминава в кърмата при хора. Майките следва да бъдат инструктирани да преустановят кърменето, ако провеждат лечение с VIRACEPT.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VIRASEPT не оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

Безопасността на VIRASEPT е проучена при контролирани клинични изпитвания с над 1300 пациенти. Повечето от тях са получавали 750 mg три пъти дневно самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози или 1250 mg два пъти дневно в комбинация с нуклеозидни аналози.

Най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти (n = 514), лекувани с VIRASEPT по време на две двойно-слепи клинични изпитвания фаза III, е диария (70.6%, n = 350). Диарията е била лека до умерена при 97.7% от тези 350 пациенти. Въпреки че не е правен формален анализ на времето на поява на диарията, обикновено тя започва малко след началото на лечението с VIRASEPT. Появата на диария е по-малко вероятна при болни, лекувани продължително с VIRASEPT. Допълнително над 4000 пациенти на възраст \geq 13 години, участвали в програма с разширен достъп, са получавали VIRASEPT в доза 750 mg три пъти дневно. Повечето от нежеланите събития са били леки до умерени.

По време на двете двойно-слепи клинични изпитвания фаза III умерените до тежки нежелани лекарствени реакции, съобщавани от изследователите като поне възможно свързани с VIRASEPT или с неизвестна причинно-следствена връзка, наблюдавани при \geq 2% от пациентите, лекувани с VIRASEPT 750 mg три пъти дневно (n=200) в комбинация с нуклеозидни аналози (в продължение на 24 седмици), включват следните нежелани ефекти:

Стомашно-чревни нарушения: диария (25.9%), метеоризъм (2.5%), гадене (4.5%).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: обрив (3.0%).

Данните за безопасността са от изпитването с продължителност до 48 седмици при 554 болни за сравняване на лечението с VIRASEPT 1250 mg два пъти дневно (n=344) и с VIRASEPT 750 mg три пъти дневно (n=210), всеки в комбинация с lamivudine и stavudine. Честотата на умерените до тежки нежелани лекарствени реакции, съобщавани от изследователите като поне възможно свързани с VIRASEPT, или реакции с неизвестна причинно-следствена връзка, наблюдавани при \geq 2% от пациентите в групите с приложение на продукта два и три пъти дневно, е била: диария (21.2% срещу 18.2%), гадене (2.9% срещу 3.3%) и обрив (1.7% срещу 1.4%).

Изразени отклонения в някои лабораторни показатели (промяна от степен 0 до степен 3 или 4, или промяна от степен 1 до степен 4), наблюдавани при \geq

2% от пациентите, лекувани с VIRACEPT 750 mg три пъти дневно (в продължение на 24 седмици) по време на същите клинични изпитвания са: повишение в стойностите на креатинин киназата (3.9%) и намалени стойности на неутрофили (4.5%). Изразено намаление в стойностите на трансаминазите се наблюдава при по-малко от 2% от пациентите, лекувани с VIRACEPT 750 mg три пъти дневно, като понякога са съпроводени и с клинични признаци и симптоми на остър хепатит. За някои от тези пациенти е известно, че са хронични носители на хепатит В и/или хепатит С вируси. С изключение на диарията не се наблюдават значими разлики между нежеланите реакции при пациентите, лекувани с VIRACEPT и контролните групи, провеждали лечение със zidovudine плюс lamivudine или само със stavudine.

В изпитването, сравняващо лечението с VIRACEPT 1250 mg два пъти дневно с VIRACEPT 750 mg три пъти дневно, всеки в комбинация с lamivudine и stavudine, честотата на изразените отклонения в лабораторните показатели (промяна от степен 0 до степен 3 или 4, или промяна от степен 1 до степен 4), наблюдавани при $\geq 2\%$ от пациентите, е била: AST (2% срещу 1%), ALT (3% срещу 0%), неутропения (2% срещу 1%).

Следните нежелани реакции се съобщават по време на пост-маркетинговото приложение:

Съдови нарушения:

Рядко: повишена честота на спонтанно кървене при пациенти с хемофилия.

Метаболизъм и нарушения на храненето:

Рядко: отключване на захарен диабет или обостряне на съществуващ захарен диабет.

Стомашно-чревни нарушения:

Рядко: коремна болка, подуване на корема

Не често: повръщане, панкреатит/повишени стойности на амилаза.

Нарушения на имунната система:

Не често: реакции на свръхчувствителност, включително бронхоспазъм, фебрилитет, сърбеж, оток на лицето и обрив (макулопапуларен или булезен).

Инфекции и опаразитяване:

Рядко: хепатит, отклонения в стойностите на чернодробните ензими и жълтеница, когато nelfinavir се прилага в комбинация с други антиретровирусни средства.

Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения:

Рядко: При лечение с ПИ се съобщава за повишени стойности на креатинин фосфокиназа, миалгия, миозит и рабдомиолиза, особено в комбинация с нуклеозидни аналози.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Не често – рядко: Комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишено отлагане на мастна тъкан в коремната област и вътрешните органи, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мастна тъкан (бизонска гърбица).

Комбинираното антиретровирусно лечение е било свързано с метаболитни отклонения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4.).

При пациенти с HIV инфекция с тежък имунодефицит в началото на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4.).

4.9. Предозиране

Опитът с остро предозиране с VIRACEPT при хора е ограничен. Няма специфичен антидот при предозиране на nelfinavir. Ако се налага, може да се постигне елиминиране на нерезорбирания nelfinavir чрез повръщане или стомашна промивка. Може да се приложи и активен въглен, за да се подпомогне процеса на отстраняване на нерезорбирания nelfinavir. Тъй като nelfinavir се свързва с белтъците във висока степен, малко е вероятно с диализа да се отстрани значителна част от него от кръвта.

Предозирането на nelfinavir може да се свърже теоретично с удължаване на QT-интервала на ЕКГ (виж също и раздел 5.3.). Необходимо е мониториране на пациентите с предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусно средство, АТС код: J05AE04

Механизъм на действие: HIV протеазата е ензим, необходим за протеолитичното разцепване на вирусните полипротеинови прекурсори до отделните протеини, откривани при инфекциозен HIV. Разцепването на тези вирусни полипротеини е от съществено значение за съзряването на инфекциозния вирус. Като се свързва обратимо с активната зона на HIV

протеазата, nelfinavir предотвратява разцепването на полипротеините и по този начин се формират незрели, незаразни вирусни частици.

Противовирусна активност *in vitro*: противовирусната активност на nelfinavir *in vitro* е доказана при остра и хронична HIV инфекция върху лимфобластни клетъчни линии, периферни кръвни лимфоцити и моноцити/макрофаги. Установено е, че nelfinavir е активен срещу широк спектър от лабораторни и клинично изолирани щамове на HIV-1 и HIV-2 щама ROD. EC₉₅ (95% ефективна концентрация) на nelfinavir е в границите на 7 до 111 nM (средно 58 nM). Nelfinavir има адитивен до синергичен ефект срещу HIV в комбинация с инхибиторите на обратната транскриптаза zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC) и stavudine (d4T), без да се увеличава цитотоксичността.

Лекарствена резистентност: селектирани са HIV щамове с намалена чувствителност към nelfinavir *in vitro*. По време на клиничните изпитвания HIV изолати от избрани пациенти, лекувани с nelfinavir самостоятелно или в комбинация с инхибитори на обратната транскриптаза, са проследявани за фенотипни (n=19) и генотипни (n = 195, от които 157 са били годни за оценка) промени за период от 2 до 82 седмици. При повече от 10% от пациентите с изолати, годни за оценка, са открити една или повече мутации на вирусните протеази в аминокиселините в позиции 30, 35, 36, 46, 71, 77 и 88. В изолатите на 9 от 19 пациенти, при които са проведени фенотипен и генотипен анализ, е намерена намалена чувствителност (от 5 до 93 пъти) към nelfinavir *in vitro*. Изолатите от всичките 9 болни са имали една или повече мутации в гена на вирусната протеаза. Позиция 30 в аминокиселините изглежда е най-честото място на мутации.

Общата честота на мутация D30N във вирусната протеаза на оценените изолати (n = 157) от пациенти, лекувани с nelfinavir самостоятелно или nelfinavir в комбинация със zidovudine и lamivudine или stavudine, е била 54.8%. Общата честота на другите мутации, свързани с първична резистентност към ПИ, е била 9.6% при заместване на L90M, като заместване в позиция 48, 82 и 84 не е наблюдавано.

Кръстосана резистентност: HIV изолати, получени от 5 пациенти по време на терапия с nelfinavir, са имали 5 до 93 пъти намаление на чувствителността към nelfinavir *in vitro* в сравнение с изходните изолати в началото на лечението, но не са показали съответстващо намаление на чувствителността към indinavir, ritonavir, saquinavir или amprenavir *in vitro*. Обратно, след лечение с ritonavir 6 от 7 клинични изолати с намалена чувствителност към ritonavir (8 до 113 пъти) *in vitro* в сравнение с изходното ниво са показали също и намалена чувствителност към nelfinavir *in vitro* (5 до 40 пъти). HIV изолат, получен от пациент, лекуван със saquinavir, е показал намалена чувствителност към saquinavir (7 пъти), но не и съответстващо намаление на

чувствителността към nelfinavir. Не е вероятно съществуването на кръстосана резистентност между nelfinavir и инхибиторите на обратната транскриптаза поради участие на различни прицелни ензими. Клинични изолати (n = 5) с намалена чувствителност към zidovudine, lamivudine или nevirapine са останали напълно чувствителни към nelfinavir in vitro.

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

Проведено е едно рандомизирано, отворено клинично изпитване за сравнение на подтискането на HIV РНК от nelfinavir 1250 mg два пъти дневно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно при пациенти, нелекувани с ПИ, получаващи също stavudine (30-40 mg два пъти дневно) и lamivudine (150 mg два пъти дневно).

Процент пациенти с HIV РНК под LOQ (чувствителни и ултрачувствителни тестове) на седмица 48				
Тест	Анализ	Viracept 2x дн. (%)	Viracept 3x дн. (%)	95% CI
Чувствителни	Наблюдавани данни	135/164 (82%)	146/169 (86%)	(-12, +4)
	LOCF	145/200 (73%)	161/206 (78%)	(-14, +3)
	ITT (NC=F)	135/200 (68%)	146/206 (71%)	(-12, +6)
Ултрачувствителни	Наблюдавани данни	114/164 (70%)	125/169 (74%)	(-14, +5)
	LOCF	121/200 (61%)	136/206 (66%)	(-15, +4)
	ITT (NC=F)	114/200 (57%)	125/206 (61%)	(-13, +6)

LOCF = Last observation carried forward (последното наблюдение продължава)

ITT = Intention to Treat (намерение за лечение)

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

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

средства пациенти, значението на тези находки при болни, лекувани с антиретровирусни средства, е неизвестно.

При изпитване с 297 HIV-1 серопозитивни пациенти, лекувани със zidovudine и lamivudine плюс nelfinavir (2 различни дози) или zidovudine и lamivudine, прилагани самостоятелно, средния изходен брой на CD4 клетките е 288 клетки/mm³, а средното намаление на плазмената HIV РНК е 2.15 log₁₀ копия/mL (160 394 копия/mL). Средното намаление на плазмената HIV РНК с теста PCR (< 400 копия/mL) на 24 седмица е 2.33 log₁₀ при пациенти с комбинирана терапия с nelfinavir 750 mg три пъти дневно в сравнение с 1.34 log₁₀ при пациенти, лекувани само със zidovudine и lamivudine. На 24 седмица процентът на пациентите, чиито плазмени нива на HIV РНК спадат под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml) е 81% и 18% за групите, лекувани съответно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно плюс zidovudine и lamivudine или zidovudine и lamivudine. Средният брой на CD4 клетките на 24 седмица е повишен със 150 и 95 клетки/mm³ за пациентите, лекувани съответно с nelfinavir 750 mg три пъти дневно плюс zidovudine и lamivudine или zidovudine и lamivudine. На 48 седмица приблизително 75% от пациентите лекувани с nelfinavir 750 mg три пъти дневно плюс zidovudine и lamivudine остава под границата на чувствителност на диагностичния метод (< 400 копия/ml). В тази група на 48 седмица средното увеличение на броят на CD4 клетките е 198 клетки/mm³.

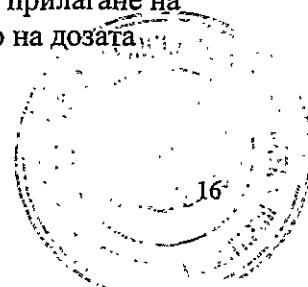
Не са наблюдавани значителни разлики в безопасността или поносимостта между групите с приложение два пъти и три пъти дневно. Еднакъв процент от болните във всяка група са получили нежелани събития с всички степени на тежест, независимо от връзката с изпитваното лекарство.

5.2. Фармакокинетични свойства

Проучванията върху фармакокинетиката на nelfinavir са върху здрави доброволци и заразени с HIV пациенти. Не се наблюдават съществени разлики между здравите доброволци и заразените с HIV пациенти.

Абсорбция: след еднократна или многократни перорално приложени дози от 500 до 750 mg (две до три таблетки от 250 mg) по време на хранене, максимални плазмени концентрации на nelfinavir се достигат обикновено за 2 до 4 часа.

След многократно прилагана доза от 750 mg през 8 часа в продължение на 28 дни (равновесно състояние), максималните плазмени концентрации (C_{max}) са средно 3-4 µg/ml, а плазмените концентрации в момента преди прилагане на поредната доза (минимални концентрации) са 1-3 µg/ml. При прилагане на еднократни дози се наблюдава по-голямо от пропорционално на дозата



повишение на плазмените концентрации на nelfinavir. Това не се наблюдава при многократно дозиране.

Едно фармакокинетично проучване при HIV-положителни пациенти сравнява многократното приложение на дози от 1250 mg два пъти дневно с многократно приложение на дози от 750 mg три пъти дневно в продължение на 28 дни. При пациентите, получавали VIRACEPT два пъти дневно (n = 10), са постигнати C_{max} на nelfinavir от $4.0 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $2.2 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ и $0.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ съответно. Пациентите, получавали VIRACEPT три пъти дневно (n = 11) са постигнали максимални плазмени концентрации (C_{max}) от $3.0 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ и минимални концентрации сутрин и вечер от $1.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ и $1.0 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ съответно. Разликата между сутрешните и следобедните или вечерните минимални концентрации при схемите на лечение с приложение на лекарството три и два пъти дневно е наблюдавана и при здрави доброволци с прием на лекарството точно през 8 или 12 часа.

Фармакокинетиката на nelfinavir е подобна след двукратно и трикратно приложение дневно. При пациенти AUC_{0-24} на nelfinavir при приложение на 1250 mg два пъти дневно е $52.8 \pm 15.7 \mu\text{g.h/ml}$ (n = 10), а при приложение на 750 mg три пъти дневно е $43.6 \pm 17.8 \mu\text{g.h/ml}$ (n = 11). Минималната лекарствена експозиция остава най-малко двадесет пъти по-висока от средната IC_{95} през цялото време на приложение и при двете схеми на лечение. Не е установено клиничното значение на свързването на измерванията *in vitro* с активността на лекарството и клиничния резултат. Абсолютната бионаличност на VIRACEPT не е определяна.

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

Разпределение: както при животни, така и при хора изчисленият обем на разпределение (2-7 l/kg) надвишава общото съдържание на вода в организма, което предполага голяма степен на проникване на nelfinavir в тъканите. Независимо че няма проведени проучвания при хора, проучванията с еднократна доза 50 mg/kg ^{14}C -nelfinavir при плъхове показват, че концентрациите в мозъка са по-ниски от останалите тъкани, но въпреки това надвишават определената *in vitro* EC_{95} за противовирусна активност. В серума nelfinavir се свързва в голяма степен с протеините ($\geq 98\%$).

Метаболизъм: непромененият nelfinavir съставлява 82-86% от общата плазмена радиоактивност след еднократна орална доза от 750 mg ^{14}C -nelfinavir. В плазмата се откриват един основен и няколко второстепенни

окислени метаболита. Основният окислен метаболит притежава противовирусна активност *in vitro*, равняваща се на изходното лекарство. Плазмените нива на този метаболит представляват приблизително 25% от общата плазмена nelfinavir-определяна концентрация. *In vitro* метаболизмът на nelfinavir се осъществява от множество изоформи на цитохром P-450, включително CYP3A, CYP2C19/C9 и CYP2D6.

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

Фармакокинетика при специални клинични ситуации:

Фармакокинетика при деца и пациенти в напреднала възраст: при деца на възраст 2 до 13 години клирънсът на перорално приложен nelfinavir е приблизително два до три пъти по-висок от този при възрастни, с висока степен на вариабилност между отделните индивиди. След прилагане на VIRACEPT перорален прах или таблетки по време на хранене в доза приблизително 25-30mg/kg три пъти дневно се постигат равновесни плазмени концентрации, подобни на тези при възрастни болни, лекувани със 750 mg три пъти дневно.

В едно отворено проспективно клинично изпитване е изследвана фармакокинетиката при схеми на лечение с приложение два и три пъти дневно на 18 деца, инфектирани с HIV, на възраст 2-14 години. Децата с тегло под 25 kg са получавали 30-37 mg/kg nelfinavir три пъти дневно или 45-55 mg/kg nelfinavir два пъти дневно. Децата с тегло над 25 kg са получавали 750 mg три пъти дневно или 1250 mg два пъти дневно. C_{min} , C_{max} и AUC_{0-24} са били значително по-високи при схемата на лечение с приложение два пъти дневно в сравнение с приложение три пъти дневно. Освен това при двукратното приложение при 14 от 18 (78%) и 11 от 18 (61%) са постигнати стойности на C_{min} от 1-3 $\mu\text{g/ml}$ и стойности на C_{max} от 3-4 $\mu\text{g/ml}$, докато при приложението три пъти дневно само 4 от 18 (22%) и 7 от 18 (39%) са достигнали тези стойности.

Няма данни за пациенти в напреднала възраст.

Фармакокинетика при пациенти с чернодробно увреждане:

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

По време на изследвания *in vitro* клонирани човешки сърдечни калиеви канали (hERG) са били инхибирани с високи концентрации nelfinavir и активния му метаболит M8. 20% от калиевите канали hERG са били инхибирани от концентрации на nelfinavir и M8, които са 4 до 5 пъти и 70 пъти съответно по-високи от средните терапевтични нива при човека. За разлика от това, при подобни дози на кучета или върху изолирана сърдечна тъкан не са наблюдавани ефекти, предполагащи удължаване на QT-интервала на ЕКГ. Клиничното значение на тези находки *in vitro* не е известно. Въз основа на данните от продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, блокиране на повече от 20% от калиевите канали hERG може да има клинично значение. Поради това в случаите на предозиране трябва да се има предвид потенциала за удължаване на QT-интервала (виж раздел 4.9.).

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

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

Канцерогенност: Проведено е 2-годишно изследване на канцерогенността с перорално приложение на nelfinavir mesylate на мишки и плъхове. При мишките приложението на до 1000 mg/kg дневно не е показало данни за онкогенен ефект. При плъховете приложението на до 1000 mg/kg дневно е довело до повишена честота в сравнение с контролите на аденоми на тироидни фоликуларни клетки и карциноми. Системната експозиция е била 3 до 4 пъти по-висока отколкото при терапевтични дози за човека. Приложението на 300 mg/kg дневно е довело до повишена честота на аденоми на тироидни фоликуларни клетки. При хронично третиране на плъхове с nelfinavir са получени ефекти, съответстващи на ензимна индукция, която при плъховете, но не и при хората, е свързана с предразположение към неоплазми



на щитовидната жлеза. Преценката на данните показва, че няма вероятност nelfinavir да има канцерогенно действие при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пероралният прах съдържа microcrystalline cellulose, maltodextrin, dibasic potassium phosphate, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, aspartame (E951), sucrose palmitat, естествени и изкуствени ароматизатори.

6.2. Несъвместимости

VIRACEPT прах за перорално приложение не трябва да се смесва с кисели вещества поради промяна на вкуса (виж раздел 4.2.).

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

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

6.5. Вид и състав на първичната опаковка

VIRACEPT 50 mg/g прах за перорално приложение се предлага в пластмасова бутилка от полиетилен с висока плътност, с полипропиленова капачка с полиетиленов пласт, осигурена против отваряне от деца. Всяка бутилка съдържа 144 грама прах за перорално приложение с полипропиленова лъжичка от 1 грам (бяла) и 5 грама (синя).

6.6. Инструкции за употреба и изхвърляне на продукта

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОШ България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България.

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ

20000331

**9. ДАТА НА ПЪРВА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА /
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

08.06.2000г.

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

