

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 200 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg nevirapine (ως άνυδρη)

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 318 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε δισκίο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία. Η μία πλευρά είναι ανάγλυφη με το κωδικό "54 193", με μονή διχοτόμηση που διαχωρίζει το "54" από το "193". Η αντίθετη πλευρά είναι σημειωμένη με το σύμβολο της εταιρείας. Η εγκοπή δεν χρησιμεύει για τη θραύση του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Viramune ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή των ενηλίκων, εφήβων και παιδιών κάθε ηλικίας με HIV-1 λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.2).

Το μεγαλύτερο μέρος της εμπειρίας κατά τη χορήγηση του Viramune είναι σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Η επιλογή της επακόλουθης αγωγής μετά το Viramune, και θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εμπειρία και στον έλεγχο ανθεκτικότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Viramune θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπευτική αγωγή της HIV λοίμωξης.

Δοσολογία

Ασθενείς 16 χρονών και άνω

Η συνιστώμενη δοσολογία για το Viramune είναι ένα δισκίο των 200 mg ημερησίως για τις πρώτες 14 ημέρες (αυτή η αρχική περίοδος θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται επειδή έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εξανθήματος) ακολουθούμενη από ένα δισκίο των 200 mg δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Αν μία δόση διαπιστωθεί ότι έχει χαθεί εντός 8 ωρών από την ώρα που έπρεπε να είχε ληφθεί, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει τη χαμένη δόση το συντομότερο δυνατόν. Αν μία δόση χαθεί και περάσουν περισσότερο από 8 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει μόνο την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Οδηγίες χειρισμού δοσολογίας

Σε ασθενείς που εμφανίζουν εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών με 200 mg/ημέρα, δεν πρέπει να αυξηθεί η δόση του Viramune έως ότου να υποχωρήσει το εξάνθημα. Το μεμονωμένο εξάνθημα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). Το δοσολογικό σχήμα των 200 mg μία φορά την ημέρα δεν θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής.

Ασθενείς που διακόπτουν τη λήψη του nevirapine περισσότερο από 7 ημέρες θα πρέπει να αρχίσουν ξανά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ακολουθώντας την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων.

Υπάρχουν τοξικές παρενέργειες, που απαιτούν διακοπή της θεραπείας με Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Το nevirapine δεν έχει ειδικά μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους απαιτείται αιμοκάθαρση προτείνεται μια επιπλέον δόση 200 mg nevirapine μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, βλ. παράγραφο 5.2.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το nevirapine δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χορήγηση δισκίων 200 mg Viramune, ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα που περιγράφεται παραπάνω, συνιστάται σε μεγαλύτερα παιδιά και ιδιαίτερα εφήβους κάτω των 16 ετών με σωματικό βάρος πάνω από 50 kg ή όταν η επιφάνεια του σώματός τους είναι πάνω από 1.25 m² σύμφωνα με τον τύπο του Mosteller. Η φαρμακοτεχνική μορφή πόσιμου εναιωρήματος, η οποία μπορεί να χορηγηθεί ανάλογα με το σωματικό βάρος ή την επιφάνεια σώματος, είναι διαθέσιμη για παιδιά αυτής της ηλικίας με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg ή με επιφάνεια σώματος κάτω από 1.25 m² (Βλ. την 'Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος' για το Viramune πόσιμο εναιώρημα).

Παιδιά ηλικίας κάτω των τριών ετών

Για ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών και για όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες, μια φαρμακοτεχνική μορφή πόσιμου εναιωρήματος άμεσης αποδέσμευσης είναι διαθέσιμη (παρακαλείστε να ανατρέξετε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ένα υγρό, να μη θρυμματίζονται ή μασώνται. Το Viramune μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς στους οποίους επιβλήθηκε η οριστική διακοπή λόγω σοβαρού εξανθήματος ή εξανθήματος που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή κλινικής ηπατίτιδας, εξαιτίας της nevirapine.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή επίπεδα ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ προ της θεραπείας μέχρι τα αρχικά επίπεδα ASAT/ALAT να (Child-Pugh C) σταθεροποιηθούν < 5 ΑΦΤ.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς, που είχαν προηγουμένως τιμές ASAT ή ALAT > 5ΑΦΤ κατά τη διάρκεια θεραπείας με nevirapine και είχαν επανεμφάνιση διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την επαναχορήγηση του nevirapine (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα, που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου ελαττωμένων συγκεντρώσεων πλάσματος και μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της nevirapine (βλ. παράγραφο 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Viramune θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Viramune δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το μόνο ενεργό αντιρετροϊκό, ως μονοθεραπεία οποιουδήποτε αντιρετροϊκού έχει δείξει να προκαλεί ανοχή.

Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας με nevirapine είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση των ασθενών προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα η πιθανή εμφάνιση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων (περιλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN)) και βαριάς ηπατίτιδας/ηπατικής ανεπάρκειας. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ηπατικών και δερματικών αντιδράσεων είναι στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος οποιουδήποτε ηπατικού συμβάντος εξακολουθεί μετά από αυτή την περίοδο και θα πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση ανά συχνά διαστήματα. Το θηλυκό γένος και ο υψηλός αριθμός CD4+ κυττάρων (> 250 κύτταρα/mm³ σε ενήλικες γυναίκες και > 400 κύτταρα/mm³ σε ενήλικες άνδρες), κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν ο ασθενής έχει ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, δηλαδή συγκέντρωση ≥ 50 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη του nevirapine. Εφόσον σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες κυρίως με ασθενείς με ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, το nevirapine δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ενήλικες γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων μεγαλύτερο από 250 κύτταρα/mm³ ή σε ενήλικες άνδρες με αριθμό CD4+ κυττάρων μεγαλύτερο από 400 κύτταρα/mm³, που έχουν ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, εκτός εάν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ηπατική βλάβη έχει εξελιχθεί παρά τη διακοπή της αγωγής. Ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, σοβαρή δερματική αντίδραση ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας πρέπει να διακόψουν το nevirapine και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση. Το nevirapine δεν πρέπει να επαναχορηγείται, μετά από σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αυστηρά, ιδιαίτερα κατά την εισαγωγική περίοδο των 14 πρώτων ημερών (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων περιπτώσεων που οδήγησαν στο θάνατο, έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν nevirapine κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων θεραπείας. Αυτές περιελάμβαναν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αντιδράσεων υπερευαισθησίας χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα, γενικά συμπτώματα και σπλαχνική συμμετοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν εμφανίζουν μεμονωμένο εξάνθημα. Το nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα (όπως πυρετός, δερματικές φυσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυϊκός

ή αρθρικούς πόνους, ή γενικευμένη κακουχία), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ή της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Το nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει αντίδραση υπερευαισθησίας (που χαρακτηρίζεται από εξάνθημα μαζί με γενικά συμπτώματα καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία), βλ. παράγραφο 4.4.

Η χορήγηση του nevirapine σε δόσεις μεγαλύτερες αυτών που συνιστώνται μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα και βαρύτητα των δερματικών αντιδράσεων, όπως του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομύολυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση του nevirapine.

Η ταυτόχρονη χρήση prednisone (40 mg/ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης του Viramune) δεν απεδείχθη ότι μειώνει την συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος που συνδέεται με τη χορήγηση του nevirapine και μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και της βαρύτητας του εξανθήματος κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας με nevirapine.

Έχουν αναγνωρισθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, τέτοιοι είναι: η αδυναμία παρακολούθησης του αρχικού δοσολογικού σχήματος των 200 mg ημερησίως κατά την αρχική περίοδο θεραπείας και η μεγάλη καθυστέρηση μεταξύ της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής συμβουλής. Οι γυναίκες φαίνονται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο από τους άνδρες για εμφάνιση εξανθήματος, είτε λαμβάνουν nevirapine είτε λαμβάνουν μία θεραπεία που δεν περιλαμβάνει nevirapine.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μία κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια του nevirapine είναι το εξάνθημα. Θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να ενημερώνουν ταχέως τον γιατρό τους μετά την εμφάνιση οποιουδήποτε εξανθήματος και να αποφεύγουν την καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της ιατρικής εξέτασης. Η πλειοψηφία των εξανθημάτων που σχετίζονται με τη χορήγηση nevirapine εμφανίζονται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος για πιθανή εμφάνιση εξανθήματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η δόση δεν θα αυξηθεί εάν εμφανισθεί εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των δύο εβδομάδων, έως ότου το εξάνθημα αποδράμει. Το δοσολογικό σχήμα των 200 mg μία φορά την ημέρα δεν θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει σοβαρού βαθμού εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, δερματικές φουσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυαλγίες ή αρθραλγίες ή γενικευμένη κακουχία θα πρέπει να διακόψει το φαρμακευτικό προϊόν και να ζητήσει αμέσως ιατρική εκτίμηση. Σε αυτούς τους ασθενείς το nevirapine δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί.

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν ένα ύποπτο σε σχέση με το nevirapine εξάνθημα, θα πρέπει να υποβληθούν σε λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος. Ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές αυξήσεις (ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ) θα πρέπει να διακόψουν μόνιμα το nevirapine.

Αν παρουσιασθεί αντίδραση υπερευαισθησίας, χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα όπως πυρετός, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία, το nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά και να μην επαναχορηγηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατικές αντιδράσεις

Βαρεία και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβάνοντας την κεραυνοβόλο θανατηφόρο ηπατίτιδα έχει συμβεί σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε nevirapine. Οι πρώτες 18 εβδομάδες της θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος η οποία απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση. Ο κίνδυνος ηπατικών αντιδράσεων είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας. Εν τούτοις ο

κίνδυνος παραμένει και μετά από αυτήν την περίοδο και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται σε συχνά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομυόλυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση του nevirapine.

Αυξημένα επίπεδα ASAT ή ALAT ≥ 2.5 ΑΦΤ και/ή συνλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας γενικότερα, περιλαμβανομένων των σχημάτων που περιέχουν nevirapine.

Το θηλυκό γένος και ο υψηλότερος αριθμός CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ηπατικές ενέργειες. Οι γυναίκες έχουν τριπλάσιο κίνδυνο από τους άνδρες για συμπτωματικές, συχνά σχετιζόμενες με εξάνθημα, ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (5.8% έναντι 2.2%) και ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν και των δύο φύλων με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος με υψηλότερο αριθμό CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για συμπτωματικές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το nevirapine. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση κυρίως με ασθενείς με ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων > 250 κύτταρα/mm³ είχαν 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών εν συγκρίσει με γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων < 250 κύτταρα/mm³ (11.0% έναντι 0.9%). Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε άνδρες με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος και αριθμό CD4+ κυττάρων > 400 κύτταρα/mm³ (6.3% έναντι 1.2% για άνδρες με αριθμό CD4+ κυττάρων < 400 κύτταρα/mm³). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας με βάση τον αριθμό των CD4+ κυττάρων δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (δηλαδή < 50 αντίγραφα/ml) ιικό φορτίο πλάσματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι ηπατικές αντιδράσεις αποτελούν σοβαρή τοξική επίδραση του nevirapine και γι' αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων. Θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η εμφάνιση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ηπατίτιδα θα πρέπει να τους οδηγήσει στη διακοπή του nevirapine και στην άμεση αναζήτηση ιατρικής εκτίμησης, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει ελέγχους των ηπατικών λειτουργιών.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Κλινικές χημικές δοκιμές, οι οποίες περιλαμβάνουν εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της αγωγής με nevirapine και σε κατάλληλα διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας με τη χορήγηση nevirapine, ορισμένες στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έχουν περιγραφεί συχνά και δεν αποτελούν απαραίτητα αντένδειξη για τη χρήση του nevirapine. Ασυμπτωματικές αυξήσεις της γGT δεν αποτελούν αντένδειξη για τη συνέχιση της θεραπείας.

Παρακολούθηση των ηπατικών εξετάσεων θα πρέπει να γίνεται κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας, τον 3^ο μήνα και μετά ανά τακτά διαστήματα. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατίτιδα και/ή υπερευαισθησία.

Εάν η ASAT ή η ALAT είναι ≥ 2.5 ΑΦΤ πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τότε οι ηπατικές εξετάσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά κατά τη διάρκεια τακτικών επισκέψεων στην κλινική. Το nevirapine δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ προ θεραπείας μέχρι οι αρχικές τιμές ASAT/ALAT σταθεροποιηθούν < 5 ΑΦΤ (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ιατροί και ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για πρόδρομα σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, όπως ανορεξία, ναυτία, ίκτερο, χολερυθρινουρία, αχολικά κόπρανα, ηπατομεγαλία ή ευαισθησία στο ήπαρ. Οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν οδηγίες για αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν παρουσιαστούν τα ανωτέρω.

Εάν η ASAT ή η ALAT αυξηθεί > 5 ΑΦΤ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το nevirapine θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Εάν ASAT και ALAT επιστρέψουν στις αρχικές τιμές και εάν ο ασθενής δεν είχε κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, εξανθήματος, γενικά συμπτώματα ή άλλα ευρήματα ενδεικτικά οργανικής δυσλειτουργίας, είναι πιθανόν κατά περίπτωση να επαναχορηγηθεί nevirapine με το εισαγωγικό δοσολογικό σχήμα των 200 mg/ημέρα για 14 ημέρες ακολουθούμενο από 400 mg/ημέρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Εάν επανεμφανισθούν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, το nevirapine θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν επισυμβεί κλινική ηπατίτιδα που χαρακτηρίζεται από ανορεξία, ναυτία, έμετο, ίκτερο ΚΑΙ εργαστηριακά ευρήματα (όπως μέτριες ή βαριές διαταραχές των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (εκτός της γGT)), το nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά. Το Viramune δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή λόγω κλινικής ηπατίτιδας από nevirapine.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Viramune δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί για ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές παθήσεις. Το Viramune αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι θα πρέπει να επιδεικνύεται αυξημένη προσοχή όταν το Viramune χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B). Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για βαριές και δυνητικά θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλούμε να λάβετε επίσης υπόψη τις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Εάν υπάρξει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, παροδική ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετασθεί.

Άλλες προειδοποιήσεις

Προφύλαξη μετά την Έκθεση: Έχει αναφερθεί βαριά ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας για την οποία χρειάστηκε μεταμόσχευση, σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη, που έλαβαν πολλαπλές δόσεις Viramune στα πλαίσια χημειοπροφύλαξης μετά από έκθεση (post-exposure prophylaxis –PEP), μία μη εγκεκριμένη χρήση. Η χρήση του Viramune δεν έχει αξιολογηθεί σε ειδική μελέτη για PEP, ιδιαίτερα όσον αφορά στη διάρκεια της θεραπείας και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά.

Η θεραπεία συνδυασμού με nevirapine δεν είναι μία θεραπευτική αγωγή των ασθενών που έχουν επιμολυνθεί με HIV 1·οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζουν νόσους που σχετίζονται με προχωρημένη HIV 1 λοίμωξη συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν Viramune δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης, ορμονικές μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων εκτός από το Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) αφού η nevirapine μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο, και προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV, συστήνεται η χρήση αντισύλληψης με φράγμα (πχ. προφυλακτικά). Επίσης όταν χρησιμοποιούνται

μετα – εμμηνοπαυσιακές ορμόνες το θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά την διάρκεια της χορήγησης του nevirapine, θα πρέπει να παρακολουθείται.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι:

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε κλινικές μελέτες, το Viramune έχει συσχετισθεί με μια αύξηση στην HDL-χοληστερόλη και μια γενική βελτίωση συνολικά στο ποσοστό της HDL-χοληστερόλης. Ωστόσο, απουσία συγκεκριμένων μελετών, η κλινική επίπτωση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Επιπρόσθετα, το Viramune δεν έχει δείξει να προκαλεί διαταραχές της γλυκόζης.

Οστεονέκρωση: Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος: Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδηλώνουν, ότι δεν συνιστάται η συγχορήγηση rifampicin και nevirapine. Επιπροσθέτως, δε συνιστάται ο συνδυασμός με Viramune των ακόλουθων ουσιών: efavirenz, ketoconazole, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (σε συνδυασμό με cobicistat), atazanavir (σε συνδυασμό με ritonavir), fosamprenavir (εάν δε συγχορηγείται με χαμηλή δόση ritonavir) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με zidovudine. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις zidovudine ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.

Λακτόζη: Τα δισκία Viramune περιέχουν 636 mg λακτόζης ανά μέγιστη προτεινόμενη δόση. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η nevirapine είναι επαγωγέας του CYP3A και ενδεχομένως του CYP2B6, με τη μέγιστη επαγωγή να λαμβάνει χώρα εντός 2-4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας πολλαπλής δόσης.

Ουσίες που ακολουθούν αυτή τη μεταβολική οδό μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος όταν συγχωρηγούνται με το nevirapine. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το P450 όταν λαμβάνονται σε συνδυασμό με nevirapine.

Η απορρόφηση της nevirapine δεν επηρεάζεται από την τροφή, τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μορφοποιούνται με κάποιον αλκαλικό ρυθμιστικό παράγοντα.

Τα δεδομένα αλληλεπίδρασης παρουσιάζονται ως τιμή γεωμετρικού μέσου με διάστημα εμπιστοσύνης 90%. ΔΠ = Δεν Προσδιορίσθηκε, ↑ = Αύξηση, ↓ = Μείωση, ↔ = Μη ύπαρξη επίδρασης

Φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ		
<i>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NRTIs)</i>		
Didanosine 100-150 mg BID	Didanosine AUC ↔ 1.08 (0.92- 1.27) Didanosine C _{min} ↔ ΔΠ Didanosine C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Η didanosine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Emtricitabine	Η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP 450).	Το Viramune και η emtricitabine μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Abacavir	Στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε τις ισομορφές του κυτόχρωματος P450.	Το Viramune και η abacavir μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Lamivudine 150 mg BID	Δεν υπάρχουν μεταβολές στη φαινόμενη κάθαρση και τον όγκο κατανομής της lamivudine, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει επίδραση επαγωγής της nevirapine στην κάθαρση της lamivudine.	Η lamivudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Stavudine: 30/40 mg BID,	Stavudine AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Stavudine C _{min} ↔ ΔΠ Stavudine C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapine: σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες, τα επίπεδα της εμφανίζονται αμετάβλητα.	Η stavudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Tenofovir 300 mg QD	Τα επίπεδα πλάσματος της tenofovir παραμένουν αμετάβλητα όταν συγχωρηγείται με nevirapine. Τα επίπεδα πλάσματος της nevirapine δεν μεταβλήθηκαν κατά τη συγχωρήγηση με tenofovir.	Η tenofovir και το Viramune μπορούν να συγχωρηγθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Zidovudine 100-200 mg TID	Zidovudine AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudine C_{min} ΔΠ Zidovudine C_{maz} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapine: Η zidovudine δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της.	Η zidovudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με zidovudine. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις zidovudine ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.
Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μετεγγραφάσης (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C_{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C_{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01)	Η συγχωρήγηση της efavirenz και του Viramune δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4), εξαιτίας επιπρόσθετης τοξικότητας και μη οφέλους στην αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον κάθε NNRTI μεμονωμένα (για τα αποτελέσματα της μελέτης 2NN, βλ. παράγραφο 5.1).
Etravirine	Ταυτόχρονη χρήση της etravirine με nevirapine μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της etravirine στο πλάσμα και απώλεια της θεραπευτικής δράσης της etravirine.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Viramune με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Rilpivirine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Viramune με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1.02 (0.85-1.24) (σε σύγκριση με 300/100 mg χωρίς nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17-1.34) Nevirapine C_{min} ↑ 1.32 (1.22-1.43) Nevirapine C_{max} ↑ 1.17 (1.09-1.25)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C_{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C_{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73) Nevirapine AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapine C_{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapine C_{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37)	Η darunavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Fosamprenavir 1.400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55-0.80) Amprenavir C_{min} ↓ 0.65 (0.49-0.85) Amprenavir C_{max} ↓ 0.75 (0.63-0.89) Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19-1.40) Nevirapine C_{min} ↑ 1.34 (1.21-1.49) Nevirapine C_{max} ↑ 1.25 (1.14-1.37)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της fosamprenavir και του Viramune, εάν η fosamprenavir δεν συγχορηγείται με ritonavir (βλ. παράγραφο 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77-1.03) Amprenavir C_{min} ↓ 0.81 (0.69-0.96) Amprenavir C_{max} ↔ 0.97 (0.85-1.10) Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05-1.24) Nevirapine C_{min} ↑ 1.22 (1.10-1.35) Nevirapine C_{max} ↑ 1.13 (1.03-1.24)	Η fosamprenavir/ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Lopinavir/ritonavir (καψάκια) 400/100 mg BID	<u>Ενήλικες ασθενείς:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53-0.98) Lopinavir C_{min} ↓ 0.54 (0.28-0.74) Lopinavir C_{max} ↓ 0.81 (0.62-0.95)	Συνιστάται αύξηση στη δόση της lopinavir/ritonavir σε 533/133 mg (4 καψάκια) ή 500/125 mg (5 δισκία των 100/25 mg το καθένα) δύο φορές την ημέρα με το φαγητό σε συνδυασμό με το Viramune. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Viramune όταν συγχορηγείται με lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (πόσιμο διάλυμα) 300/75 mg/m ² BID	<u>Παιδιατρικοί ασθενείς:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56-1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25-0.82) Lopinavir C _{max} ↓ 0.86 (0.64-1.16)	Για τα παιδιά, θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης του lopinavir/ritonavir σε 300/75 mg/m ² δύο φορές την ημέρα με το φαγητό όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Viramune, ιδιαίτερα για ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία για μειωμένη ευαισθησία στο lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C _{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapine: η συγχορήγηση του ritonavir δεν οδηγεί σε κλινικά σχετική μεταβολή στα επίπεδα πλάσματος της nevirapine.	Η ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Saquinavir/ritonavir	Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα με μαλακά καψάκια saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir δεν υποδεικνύουν καμία κλινικά σχετική σχέση μεταξύ της saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir και της nevirapine.	Η saquinavir/ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Δεν έχει πραγματοποιηθεί εξειδικευμένη μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη φάσης Iia σε ασθενείς με λοίμωξη HIV έχουν δείξει μια κλινικά μη σημαντική μείωση της C _{min} του TPV κατά 20%.	Η tipranavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΙΣΟΔΟΥ		
Enfuvirtide	Λόγω της μεταβολικής οδού, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της enfuvirtide και της nevirapine.	Η enfuvirtide και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6-1.55) Maraviroc C _{min} ΔΠ Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94-2.52) σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες Οι συγκεντρώσεις της nevirapine δεν υπολογίστηκαν, δεν αναμένεται επίδραση.	Η maraviroc και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (ΑΝΤΙ-ΕΝΣΩΜΑΤΑΣΕΩΣ)		
Elvitegravir/ cobicistat	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η cobicistat, ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A, αναστέλλει σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα, καθώς και άλλες μεταβολικές οδούς. Συνεπώς, η συγχορήγηση θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταβολή των επιπέδων πλάσματος της cobicistat και του Viramune.	Η συγχορήγηση του Viramune με elvitegravir σε συνδυασμό με cobicistat δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Λόγω της μεταβολικής οδού του raltegravir δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Η raltegravir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
Clarithromycin 500 mg BID	Clarithromycin AUC ↓ 0.69 (0.62-0.76) Clarithromycin C_{min} ↓ 0.44 (0.30-0.64) Clarithromycin C_{max} ↓ 0.77 (0.69-0.86) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1.42 (1.16-1.73) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0.68-1.49) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C_{max} ↑ 1.47 (1.21-1.80) Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C_{min} ↑ 1.28 Nevirapine C_{max} ↑ 1.24 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Η έκθεση στην clarithromycin ήταν σημαντικά μειωμένη. Η έκθεση στον 14-OH μεταβολίτη αυξήθηκε. Λόγω του ότι ο δραστικός μεταβολίτης της clarithromycin έχει μειωμένη δραστικότητα έναντι του ενδοκυττάριου συμπλέγματος <i>Mycobacterium avium</i> η συνολική δραστικότητα εναντίον του παθογόνου μπορεί να μειωθεί. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές της clarithromycin αγωγές, όπως η azithromycin. Συνιστάται στενή παρακολούθηση για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
Rifabutin 150 ή 300 mg QD	Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C_{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84-1.84) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin C_{min} ↑ 1.22 (0.86-1.74) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin C_{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68) Αναφέρθηκε μια κλινικά μη σχετική αύξηση στη φαινόμενη κάθαρση της nevirapine (κατά 9%) σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν παρατηρείται σημαντική αλληλεπίδραση στις μέσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους της rifabutin και του Viramune. Η rifabutin και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στη rifabutin και μπορεί να βρεθούν σε υψηλότερο κίνδυνο για τοξικότητα από την rifabutin. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση.

Rifampicin 600 mg QD	Rifampicin AUC $\leftrightarrow$ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicin C_{min} ΔΠ Rifampicin C_{max} $\leftrightarrow$ 1.06 (0.91-1.22) Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine C_{min} ↓ 0.32 Nevirapine C_{max} ↓ 0.50 σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της rifampicin και του Viramune (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν αγωγή σε ασθενείς που έχουν επίσης υποστεί λοίμωξη από φυματίωση και χρησιμοποιούν θεραπευτική αγωγή που περιέχει Viramune θα πρέπει να εξετάσουν τη συγχορήγηση της rifabutin.
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Fluconazole 200 mg QD	Fluconazole AUC $\leftrightarrow$ 0.94 (0.88-1.01) Fluconazole C_{min} $\leftrightarrow$ 0.93 (0.86-1.01) Fluconazole C_{max} $\leftrightarrow$ 0.92 (0.85-0.99) Nevirapine: έκθεση ↑ 100% σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα όταν η nevirapine χορηγήθηκε μόνη της.	Λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στο Viramune, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Itraconazole 200 mg QD	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C_{min} ↓ 0.13 Itraconazole C_{max} ↓ 0.62 Nevirapine: δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της nevirapine.	Θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης της itraconazole όταν αυτοί οι δύο παράγοντες χορηγούνται ταυτόχρονα.
Ketoconazole 400 mg QD	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Ketoconazole C_{min} ΔΠ Ketoconazole C_{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Nevirapine: επίπεδα πλάσματος: ↑ 1.15-1.28 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Συνιστάται να μην συγχορηγούνται ταυτόχρονα η ketoconazole και το Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ ΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΚΑΙ C		
Adefovir	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την adefovir (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η adefovir δεν επηρέασε κάποια από τις συνηθισμένες CYP ισομορφές που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον ανθρώπινο μεταβολισμό φαρμάκων και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η adefovir και το Viramune μπορεί να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Entecavir	Η entecavir δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της entecavir, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η entecavir και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ιντερφερόνες (πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες άλφα 2a και άλφα 2b)	Οι ιντερφερόνες δεν έχουν γνωστή επίδραση στο CYP 3A4 ή το 2B6. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Οι ιντερφερόνες και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ribavirin	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την ribavirin (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η ribavirin δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τοξικότητας ότι η ribavirin επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η ribavirin και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Telbivudine	Η telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της telbivudine, δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η telbivudine και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ		
Cimetidine	Cimetidine: δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της cimetidine. Nevirapine C_{min} ↑ 1.07	Η cimetidine και το Viramune μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ		
Warfarin	Η αλληλεπίδραση μεταξύ της nevirapine και του αντιθρομβωτικού παράγοντα warfarin είναι σύνθετη, με την πιθανότητα τόσο για αυξήσεις, όσο και για μειώσεις στο χρόνο πήξης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.	Επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αντιπηκτικής δράσης.
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 150 mg κάθε 3 μήνες	DMPA AUC ↔ DMPA C_{max} ↔ DMPA C_{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C_{max} ↑ 1.20	Η συγχωρήγηση του Viramune δεν μετέβαλε τις επιδράσεις καταστολής της ωορρηξίας του DMPA. Το DMPA και το Viramune μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0.80 (0.67-0.97) EE C _{min} ΔΠ EE C _{max} ↔ 0.94 (0.79-1.12)	Τα από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης σε γυναίκες που λαμβάνουν Viramune (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις ορμονικών αντισυλληπτικών (από του στόματος ή από άλλες οδούς χορήγησης) εκτός από το DMPA σε συνδυασμό με το Viramune σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Norethindrone (NET) 1.0 mg QD	NET AUC ↓ 0.81 (0.70-0.93) NET C _{min} ΔΠ NET C _{max} ↓ 0.84 (0.73-0.97)	
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Εξατομικευμένη κατ'ασθενή δοσολογία Methadone	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31-0.51) Methadone C _{min} ΔΠ Methadone C _{max} ↓ 0.58 (0.50-0.67)	Οι ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα με μεθαδόνη και ξεκινούν αγωγή με Viramune θα πρέπει να παρακολουθούνται για εκδηλώσεις στέρησης και η δόση της μεθαδόνης θα πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St John's Wort (βαλσαμόχορτο)	Τα επίπεδα ορού της nevirapine μπορούν να μειωθούν από την ταυτόχρονη χρήση του φυτικού παρασκευάσματος St John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Αυτό οφείλεται στην επαγωγή των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων και/ή των πρωτεϊνών μεταφορέων από το St Johns Wort.	Δεν πρέπει να συγχωρηγούνται φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St John 's Wort και Viramune (βλ.παράγραφο 4.3). Εάν ο ασθενής ήδη λαμβάνει St John's Wort ελέγξτε τα επίπεδα της nevirapine και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε το St John's Wort. Τα επίπεδα της nevirapine μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's Wort. Η δόση του Viramune μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση. Το φαινόμενο επαγωγής μπορεί να επιμείνει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's Wort.

Άλλες πληροφορίες :

Μεταβολίτες της Nevirapine: Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μιτοχόνδρια έδειξαν ότι ο σχηματισμός υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine δεν επηρεάστηκε από την παρουσία dapson, rifabutin, rifampicin και trimethoprim /sulfomethoxazole. Η ketoconazole και η erythromycin ανέστειλαν σημαντικά το σχηματισμό υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με πρόθεση τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, εφόσον η nevirapine μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των φαρμάκων (βλ. παραγράφους 4.4 & 4.5).

Κύηση

Τρέχουσες διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν σε εγκύους δε δείχνουν καμία δυσπλασία ή εμβρυική/νεογεννητική τοξικότητα. Μέχρι τώρα δεν είναι διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες που έγιναν σε επίμνες και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνα αποτελέσματα. (βλ. παράγραφο 5.3) Σε εγκύους γυναίκες δεν υπάρχουν κατάλληλες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν συνταγογραφείται nevirapine σε εγκύους γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς η ηπατοτοξικότητα είναι πιο συχνή σε γυναίκες με μετρήσεις CD4+ κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm³ με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος (50 ή περισσότερα αντίγραφα/ml), αυτές οι συνθήκες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σε απόφαση θεραπείας. (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να τεκμηριωθεί ότι η απουσία αυξημένου κινδύνου τοξικότητας που έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία που ξεκινούν το nevirapine, με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (λιγότερο από 50 αντίγραφα/ml του HIV-1 πλάσματος) και αριθμό CD4+ κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm³ ισχύει και για τις έγκυες γυναίκες. Όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες που εξέτασαν αυτό το θέμα απέκλειαν ειδικά τις έγκυες γυναίκες, οι οποίες δεν εκπροσωπούνται επαρκώς στις μελέτες πολλαπλών κοορτών, καθώς και στις μετα-αναλύσεις.

Θηλασμός

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους..

Γονιμότητα

Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής, ενδείξεις μειωμένης γονιμότητας εμφανίστηκαν σε επίμνες.

4.7 Επίδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης οχημάτων και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viramune. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τη χρήση μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν κόπωση θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες όπως η οδήγηση ή η χρήση μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με Viramune, σε όλες τις κλινικές μελέτες ήταν εξάνθημα, αλλεργικές αντιδράσεις, ηπατίτιδα, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, πυρετός, κεφαλαλγία, και μυαλγία.

Τα στοιχεία από τη φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας του προϊόντος έχουν δείξει ότι οι πλέον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, η βαριά ηπατίτιδα/ηπατική ανεπάρκεια και η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και γενικά συμπτώματα, που χαρακτηρίζονται από εξάνθημα με συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατηγοριοποιημένη περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά με τη χορήγηση του Viramune έχουν αναφερθεί. Οι υπολογισθείσες συχνότητες έχουν βασισθεί σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία με Viramune.

Η συχνότητα καθορίζεται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες παραδοχές: πολύ συχνά ($\geq 1/10$), συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$), μη συχνά ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Συχνά κοκκιοκυτταροπενία
Όχι συχνά αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνά υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης)
Όχι συχνά αναφυλακτική αντίδραση
Σπάνια φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνά κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνά ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνά ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή Ηπατοτοξικότητας) (1.9 %) Συχνά ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή Ηπατοτοξικότητας) (1.9 %)
Όχι συχνά ίκτερος
Σπάνια κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Πολύ συχνά εξάνθημα (12.5 %)
Όχι συχνά σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος) (0.2%), αγγειοοίδημα, κνίδωση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνά αρθραλγία, μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνά πυρεξία, κόπωση

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνά μη φυσιολογικός λειτουργικός έλεγχος ήπατος (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτρανσαμιναιμία)
Όχι συχνά φωσφόρος αίματος μειωμένος, αρτηριακή πίεση αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στη μελέτη 1100.1090, από την οποία ελήφθησαν οι περισσότερες σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (n = 28), οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο είχαν υψηλότερο ποσοστό συμβάντων κοκκιοκυτταροπενίας (3,3%) από ότι οι ασθενείς σε nevirapine (2,5%).

Αναφυλακτική αντίδραση προσδιορίστηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από στατιστικό υπολογισμό με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στη nevirapine σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n = 2.718).

Μειωμένος φωσφόρος αίματος και αυξημένη αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με συγχρόνηση tenofovir/emtricitabine.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί όταν το nevirapine χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες: παγκρεατίτιδα, περιφερική νευροπάθεια και θρομβοκυτοπενία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά σχετίζονται με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και μπορεί να αναμένεται να συμβούν όταν το nevirapine χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, παρ' όλα αυτά δεν είναι πιθανόν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες να οφείλονται στην αγωγή με nevirapine. Σύνδρομο ηπατικής – νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί σπάνια.

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δέρμα και υποδόριοι ιστοί

Η πλέον συχνή κλινική τοξικότητα του nevirapine είναι το εξάνθημα, με το αποδιδόμενο στο Viamune εξάνθημα να εμφανίζεται σε 12.5% των ασθενών σε σχήματα συνδυασμού σε ελεγχόμενες μελέτες.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιου έως μέτριου βαθμού, κηλιδοβλατιδώδη ερυθματώδη δερματικά εξανθήματα, κνηστώδη ή μη, και εντοπίζονται στον κορμό, στο πρόσωπο και στα άκρα. Υπερευαισθησία (αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα και κνίδωση) έχει αναφερθεί. Τα εξανθήματα εμφανίζονται μεμονωμένα ή στα πλαίσια φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα χαρακτηριζόμενα από εξάνθημα με γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, με σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία.

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nevirapine, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN). Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις SJS, TEN και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα. Η πλειονότητα των σοβαρών εξανθημάτων συνέβη μέσα στις πρώτες 6 εβδομάδες της αγωγής και ορισμένοι ασθενείς χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη, ενώ ένας χρειάστηκε και χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπαρ-χοληφόροι

Οι πλέον συχνά παρατηρούμενες διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων είναι αυξήσεις των ελέγχων ηπατικής λειτουργίας (LFTs) περιλαμβανομένων των ALAT, ASAT, γGT, ολικής χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης. Ασυμπτωματικές αυξήσεις των επιπέδων της γGT είναι η πιο συχνή εργαστηριακή διαταραχή. Περιπτώσεις ικτέρου έχουν αναφερθεί. Περιπτώσεις ηπατίτιδας (σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης θανατηφόρου κεραυνοβόλου ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν nevirapine. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση σοβαρής ηπατικής επιπλοκής ήταν οι αυξημένες τιμές στις ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με την εμπειρία από κλινική μελέτη σε 361 παιδιατρικούς ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων λάμβανε συνδυασμένη αγωγή με ZDV ή/ και ddI, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το nevirapine ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Η ακοκκιοκυτταραιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά. Σε μία ανοικτή κλινική μελέτη (ACTG 180) η ακοκκιοκυτταραιμία που εκτιμήθηκε ως σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν εμφανίστηκε σε 5/37 (13.5%) ασθενείς. Στην ACTG 245, μία διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η συχνότητα της σοβαρής σχετιζόμενης με το φαρμακευτικό προϊόν ακοκκιοκυτταραιμία ήταν 5/305 (1.6%). Σε αυτό το πληθυσμό έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson ή μεταβατικού συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του nevirapine δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Viramune σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 800 έως 6.000 mg ημερησίως για 15 ημέρες. Οι ασθενείς εμφάνισαν οίδημα, οζώδες ερύθημα, κόπωση, πυρετό, πονοκέφαλο, αϋπνία, ναυτία, πνευμονικές διηθήσεις, εξάνθημα, ίλιγγο, έμετο, αύξηση των τρανσαμινασών και απώλεια βάρους. Όλες αυτές οι επιδράσεις υποχώρησαν μετά τη διακοπή του nevirapine.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό βαρείας ακούσιας υπερδοσολογίας σε νεογνό. Η ληφθείσα δόση ήταν 40 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση των 2 mg/kg/ημέρα. Ήπια μεμονωμένη ουδετεροπενία και υπερλακτιναιμία παρατηρήθηκε, οι οποίες παρήλθαν εντός μίας εβδομάδος χωρίς καμία κλινική εμπλοκή. Ένα χρόνο μετά, η ανάπτυξη του παιδιού παρέμενε φυσιολογική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, μη – νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC J05AG01.

Μηχανισμός δράσης

Η nevirapine είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV-1. Η nevirapine είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1, αλλά δεν έχει βιολογικώς σημαντική ανασταλτική επίδραση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-2 ή στις DNA πολυμεράσες α,β,γ, ή δ των ευκαρυωτικών κυττάρων.

In vitro αντιϊκή δραστηριότητα

Η nevirapine έχει μια διάμεση τιμή EC₅₀ (συγκέντρωση που προκαλεί 50% αναστολή) 63 nM έναντι μιας ομάδας M HIV-1 στελεχών των κλάδων A, B, C, D, F, G και H, και των κυκλοφορούντων ανασυνδυασμένων μορφών (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG και CRF12_BF που πολλαπλασιάζονται σε κύτταρα 293 ανθρώπινου εμβρυϊκού νεφρού. Σε μια ομάδα 2.923 κλινικών στελεχών του κυρίαρχου υποτύπου B HIV-1, η διάμεση τιμή EC₅₀ ήταν 90 nM. Παρόμοιες τιμές EC₅₀ επιτυγχάνονται όταν η αντιϊκή δραστηριότητα της nevirapine μετράται σε μονοκύτταρα του

περιφερικού αίματος, σε μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα ή σε λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές. Η nevirapine δεν έδειξε καθόλου αντιική δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι της ομάδας Ο στελεχών HIV-1 και στελεχών HIV-2.

Η nevirapine σε συνδυασμό με efavirenz έδειξε ισχυρή *in vitro* ανταγωνιστική αντι-HIV-1 δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 4.5) και ήταν προσθετικά ανταγωνιστική με τον αναστολέα της πρωτεάσης ritonavir ή τον αναστολέα σύντηξης enfuvirtide. Η nevirapine έδρασε προσθετικά στην συνεργική αντι-HIV-1 δραστηριότητα σε συνδυασμό με τους αναστολείς της πρωτεάσης amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir και tipranavir, και τους NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir και zidovudine. Την αντι-HIV-1 δραστηριότητα της nevirapine ανταγωνίζονταν *in vitro* το αντι-HBV φαρμακευτικό προϊόν adefovir και το αντι-HCV φαρμακευτικό προϊόν ribavirin.

Αντοχή

Στελέχη του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία (100-250 φορές) στη nevirapine έχουν αναπτυχθεί σε κυτταρική καλλιέργεια. Γονοτυπική ανάλυση έδειξε μεταλλάξεις στα γονίδια Y181C και/ή V106A του HIV-1 RT ανάλογα με το στέλεχος του ιού και την κυτταρική σειρά που χρησιμοποιήθηκε. Ο χρόνος ανάπτυξης αντοχής στη nevirapine στην κυτταρική καλλιέργεια δε μεταβλήθηκε όταν η επιλογή περιέλαβε τη nevirapine σε συνδυασμό με ποικίλους άλλους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI).

Γονοτυπική ανάλυση στελεχών από ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία με αντιρετροϊκά, που αντιμετωπίζουν ιολογική αποτυχία (n = 71) και που λαμβάνουν μια φορά ημερησίως (n = 25) ή δύο φορές την ημέρα (n = 46) σε συνδυασμό με lamivudine και stavudine για 48 εβδομάδες έδειξαν ότι στελέχη από 8/25 και 23/46 ασθενείς, αντίστοιχα, περιείχαν ένα ή περισσότερα από τις παρακάτω ανθεκτικές υποκαταστάσεις σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI):

Y181C, K101E, G109A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L και M230L.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ταχεία ανάπτυξη στελεχών του HIV που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή στους αναστολείς τύπου NNRTI έχει παρατηρηθεί *in vitro*. Μετά από ιολογική αποτυχία στη nevirapine αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή στην efavirenz. Ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου αντοχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακολούθως ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει etravirine. Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και αναστολέων πρωτεάσης του HIV, αναστολέων ιντεγκράσης του HIV ή αναστολέων εισόδου του HIV δεν είναι πιθανή διότι τα εμπλεκόμενα ένζυμα-στόχοι είναι διαφορετικά. Ομοίως, η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι χαμηλή διότι τα μόρια έχουν διαφορετικές θέσεις σύνδεσης στην ανάστροφη μεταγραφάση.

Κλινικά αποτελέσματα

Το Viramune έχει αξιολογηθεί τόσο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία.

Μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Μελέτη 2NN

Η διπλή μη νουκλεοσιδική μελέτη 2NN ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική προοπτική μελέτη, η οποία συνέκρινε τους αναστολείς τύπου NNRTI nevirapine, efavirenz και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα κατά την ταυτόχρονη λήψη.

Σε 1.216 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία με τιμή HIV-1 RNA πλάσματος > 5.000 αντίγραφα/ml στην αρχική τιμή, χορηγήθηκε Viramune 400 mg μία φορά

ημερησίως, Viramune 200 mg δύο φορές την ημέρα, efavirenz 600 mg μία φορά ημερησίως, ή Viramune (400 mg) και efavirenz (800 mg) μία φορά ημερησίως, μαζί με stavudine και lamivudine για 48 εβδομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο, αποτυχία θεραπείας, καθορίστηκε ως λιγότερο από 1 log₁₀ μείωση στο HIV-1 RNA πλάσματος στις πρώτες 12 εβδομάδες, ή δύο διαδοχικές μετρήσεις περισσότερων από 50 αντιγράφων/ml από την εβδομάδα 24 και έπειτα ή εξέλιξη της ασθένειας.

Μέση ηλικία ήταν τα 34 έτη και περίπου το 64% ήταν ασθενείς γένους αρσενικού, μέση περιεκτικότητα σε κύτταρα CD4⁺ ήταν 170 και 190 κύτταρα ανά mm³ στην ομάδα που λάμβανε Viramune δύο φορές την ημέρα και στην ομάδα της efavirenz αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά και στα χαρακτηριστικά αρχικής κατάστασης ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας.

Η προκαθορισμένη κύρια σύγκριση αποτελεσματικότητας ήταν μεταξύ των ομάδων θεραπείας του Viramune δύο φορές την ημέρα και της efavirenz.

Η αγωγή με nevirapine δύο φορές την ημέρα και η αγωγή με efavirenz δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές ($p = 0.091$) σε σχέση με την αποτελεσματικότητα, όπως μετρήθηκε από την αποτυχία θεραπείας ή οποιαδήποτε συνιστώσα της αποτυχίας θεραπείας συμπεριλαμβανομένης της ιολογικής αποτυχίας.

Η ταυτόχρονη χρήση της nevirapine (400 mg) και της efavirenz (800 mg) συσχετίστηκε με την υψηλότερη συχνότητα κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών και το υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας θεραπείας (53.1%). Καθώς η αγωγή με nevirapine και efavirenz δεν είχε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα και προκάλεσε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το κάθε φαρμακευτικό προϊόν ξεχωριστά, η αγωγή δεν συνιστάται.

Είκοσι τις εκατό των ασθενών που έλαβαν nevirapine δύο φορές την ημέρα και 18% των ασθενών που έλαβαν efavirenz είχαν τουλάχιστον ένα κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν βαθμού 3 ή 4. Η κλινική ηπατίτιδα που αναφέρθηκε ως κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν εμφανίστηκε σε 10 (2.6%) και 2 (0.5%) ασθενείς στην ομάδα της nevirapine δύο φορές την ημέρα και στην ομάδα της efavirenz αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον μία βαθμού 3 ή βαθμού 4 εργαστηριακή τοξικότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ ήταν 8.3% για τη nevirapine δύο φορές την ημέρα και 4.5% για την efavirenz. Από τους ασθενείς με εργαστηριακή τοξικότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ βαθμού 3 ή 4, το ποσοστό το οποίο είχε επίσης λοίμωξη με ιό ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C ήταν 6.7% και 20.0% στην ομάδα της nevirapine δύο φορές την ημέρα, και 5.6% και 11.1% στην ομάδα της efavirenz.

Μελέτη παρακολούθησης τριών ετών 2NN

Αυτή είναι μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη οποία συγκρίνει την τριετή αντιϊκή αποτελεσματικότητα του Viramune και της efavirenz σε συνδυασμό με stavudine και lamivudine σε ασθενείς της μελέτης 2NN από την εβδομάδα 49 έως την εβδομάδα 144. Σε ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη 2NN και ήταν ακόμα υπό ενεργή παρακολούθηση την εβδομάδα 48 όταν η μελέτη έκλεισε και λάμβαναν ακόμα αγωγή στην κλινική της μελέτης, ζητήθηκε να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη. Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης (ποσοστό ασθενών με αποτυχία θεραπείας) και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης, καθώς και η βασική θεραπεία ήταν όμοια με την αρχική μελέτη 2NN.

Σε αυτή τη μελέτη τεκμηριώθηκε μια διαρκής απόκριση στο Viramune για τουλάχιστον τρία χρόνια, και επιδείχθηκε ισοδυναμία εντός εύρους 10% μεταξύ του Viramune 200 mg δύο φορές την ημέρα και της efavirenz σε σχέση με την αποτυχία θεραπείας. Τόσο το κύριο ($p = 0.92$) όσο και το δευτερεύον τελικό σημείο δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της efavirenz και του Viramune 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Μελέτες σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία

Μελέτη NEFA

Η μελέτη NEFA είναι μια ελεγχόμενη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία εκτίμησε τις θεραπευτικές επιλογές ασθενών οι οποίοι αλλάζουν αγωγή από θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε αναστολέα πρωτεάσης (PI) με μη ανιχνεύσιμο φορτίο σε Virmune ή efavirenz ή abacavir. Στη μελέτη καθορίστηκαν τυχαία 460 ενήλικες οι οποίοι ελάμβαναν δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και τουλάχιστον ένα αναστολέα πρωτεάσης και των οποίων τα επίπεδα πλάσματος HIV-1 RNA ήταν μικρότερα από 200 c/ml, για τουλάχιστον τους προηγούμενους έξι μήνες, ώστε να αλλάξουν αγωγή από τον αναστολέα πρωτεάσης σε Virmune (155 ασθενείς), efavirenz (156), ή abacavir (149).

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος, η εξέλιξη στο σύνδρομο της επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας, ή αύξηση των επιπέδων του HIV-1 RNA σε 200 αντίγραφα ή περισσότερο ανά χιλιοστόγραμμα.

Στους 12 μήνες, οι υπολογισμοί Kaplan–Meier της πιθανότητας επίτευξης του τελικού σημείου ήταν 10 % στην ομάδα του Virmune, 6% στην ομάδα της efavirenz, και 13 τοις εκατό στην ομάδα της abacavir ($P = 0.10$ σύμφωνα με την ανάλυση πρόθεσης θεραπείας).

Η συνολική εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικά χαμηλότερη (61 ασθενείς ή 41%) στην ομάδα της abacavir από ότι στην ομάδα της nevirapine (83 ασθενείς ή 54%) ή στην ομάδα της efavirenz (89 ασθενείς ή 57%). Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της abacavir (9 ασθενείς ή 6%) από ότι στην ομάδα της nevirapine (26 ασθενείς ή 17%) ή στην ομάδα της efavirenz (27 ασθενείς ή 17%) διέκοψαν το φαρμακευτικό προϊόν λόγω ανεπιθυμητών συμβάντων.

Περιγεννητική Μετάδοση

Πολυάριθμες μελέτες έχουν διεξαχθεί εξετάζοντας τη χρήση του Virmune σε σχέση με την περιγεννητική μετάδοση, με κυρίως αξιοσημείωτη την HIVNET 012. Αυτή η μελέτη έδειξε μια σημαντική μείωση στη μετάδοση χρησιμοποιώντας μία δόση nevirapine (13,1% ($n = 310$) στην ομάδα που έλαβε Virmune, έναντι 25,1% ($n = 308$) στην ομάδα που έλαβε ένα ιδιαίτερα σύντομο σχήμα ζιδοβουδίνης από του στόματος ($p = 0,00063$)). Η μονοθεραπεία με Virmune έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της ανοχής σε NNRTI. Μία δόση nevirapine σε μητέρες ή βρέφη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα αν μια θεραπευτική αγωγή για τον HIV με nevirapine αργότερα χορηγηθεί εντός 6 μηνών ή και λιγότερο σε αυτούς τους ασθενείς. Συνδυασμός άλλων αντιρετροϊκών με μία δόση nevirapine μειώνει την εμφάνιση ανοχής στη nevirapine. Σε περίπτωση που άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι προσβάσιμα, η αγωγή με μία δόση Virmune θα πρέπει να συνδυαστεί με επιπλέον αποτελεσματικά αντιρετροϊκά φάρμακα (όπως συνιστάται σε διεθνώς αναγνωρισμένες οδηγίες).

Η κλινική σχέση αυτών των στοιχείων για τους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς δεν έχει επιβεβαιωθεί. Επιπλέον, σε περίπτωση που το Virmune χρησιμοποιείται σαν μία δόση για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HIV-1 λοίμωξης, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σε μητέρα και παιδί δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα από μία ανάλυση 48 εβδομάδων της μελέτης BI 1100.1368 που διεξήχθη στη Νότια Αφρική επιβεβαίωσαν ότι οι δόσεις των 4/7 mg/kg και 150 mg/m² στις ομάδες που λάμβαναν nevirapine ήταν καλώς ανεκτές και αποτελεσματικές στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία κατά το παρελθόν. Μια αξιοσημείωτη βελτίωση στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων παρατηρήθηκε κατά την Εβδομάδα 48 και για τις δύο ομάδες. Επίσης, και τα δύο δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στο να μειώσουν το ιικό φορτίο. Σε αυτή τη μελέτη των 48 εβδομάδων δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενα ευρήματα ασφαλείας σε οποιαδήποτε δοσολογική ομάδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Έχει αποδειχθεί ότι τα δισκία και το πόσιμο εναιώρημα Viramune έχουν συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα και μπορεί να χρησιμοποιείται το ένα αντί του άλλου σε δόσεις έως και 200 mg.

Απορρόφηση: Η nevirapine απορροφάται εύκολα (> 90%) μετά χορήγηση από το στόμα σε υγιείς εθελοντές και σε ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε 12 υγιείς εθελοντές μετά μια απλή δόση ήταν $93 \pm 9\%$ (μέση SD) για δισκίο των 50 mg και $91 \pm 8\%$ για διάλυμα από το στόμα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του nevirapine $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{M}$) παρατηρήθηκε σε 4 ώρες μετά μία εφάπαξ δόση 200 mg. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η μέγιστη συγκέντρωση της nevirapine εμφανίζεται να αυξάνει γραμμικά σε ένα εύρος δόσεων 200-400 mg/ημέρα. Βιβλιογραφικά στοιχεία από 20 ασθενείς με HIV λοίμωξη αναφέρουν στην σταθερή κατάσταση ως $C_{\max}$ τα $5.74 \mu\text{g/ml}$ (5.00-7.44) και $C_{\min}$ τα $3.73 \mu\text{g/ml}$ (3.20-5.08) με AUC $109.0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ (96.0-143.5) σε ασθενείς που ελάμβαναν 200 mg νεβιραπίνη bid. Άλλα δημοσιευμένα στοιχεία υποστηρίζουν αυτά τα συμπεράσματα. Η μακράς διάρκειας δραστηριότητα φαίνεται να είναι περισσότερο πιθανή σε ασθενείς στους οποίους τα χαμηλά επίπεδα της νεβιραπίνης είναι πάνω από $3.5 \mu\text{g/ml}$.

Κατανομή: Η nevirapine είναι λιπόφιλη και ουσιαστικά μη ιονιζόμενη σε φυσιολογικό pH. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς ενήλικες, ο όγκος κατανομής (V_{dss}) της nevirapine ήταν $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, υποδεικνύοντας ότι η nevirapine κατανέμεται ευρέως στον ανθρώπινο οργανισμό. Η nevirapine διέρχεται εύκολα τον πλακούντα και ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα. Η nevirapine συνδέεται περίπου 60% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Οι συγκεντρώσεις της nevirapine στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ανθρώπου ($n = 6$) ήταν 45% ($\pm 5\%$) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, αυτή η αναλογία είναι περίπου ίση με το μη συνδεδεμένο κλάσμα στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή: *In vivo* μελέτες σε ανθρώπους και *in vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου έχουν δείξει ότι η nevirapine βιομετατρέπεται εκτεταμένα μέσω (οξειδωτικού) μεταβολισμού από το κυτόχρωμα P450 σε αρκετούς υδροξυλιωμένους μεταβολίτες. *In vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου υποδεικνύουν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός της nevirapine γίνεται κυρίως μέσω ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, από την οικογένεια CYP3A, αν και άλλα ισοένζυμα μπορεί να έχουν κάποιο δευτερεύοντα ρόλο. Σε μια μελέτη διατήρησης ισορροπίας μάζας / απέκκρισης σε οκτώ υγιείς εθελοντές με σταθεροποιημένα επίπεδα σε δοσολογία 200 mg δύο φορές την ημέρα ακολουθούμενη από εφάπαξ δόση 50 mg του ^{14}C -nevirapine περίπου $91,4 \pm 10,5\%$ της ραδιοσημασμένης δόσης ανιχνεύθηκε, με τα ούρα ($81,3 \pm 11,1\%$) να αντιπροσωπεύουν τη κύρια οδό απέκκρισης συγκρινόμενη με εκείνη των κοπράνων ($10,1 \pm 1,5\%$). Ποσοστό μεγαλύτερο του 80% της ραδιενέργειας στα ούρα προήρχετο από σύμπλοκα γλυκουρονιδίων των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Έτσι ο μεταβολισμός από το κυτόχρωμα P450, η σύζευξη με γλυκουρονίδια και η νεφρική απέκκριση μέσω των συνδεδεμένων με γλυκουρονίδια μεταβολιτών, αντιπροσωπεύουν την κύρια οδό βιομετασχηματισμού και αποβολής της nevirapine στον άνθρωπο. Μόνο ένα μικρό μέρος (< 5%) της ραδιενέργειας στα ούρα (τα οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 3% της ολικής δόσης) προήρχετο από το αρχικό φάρμακο· ως εκ τούτου, η νεφρική απέκκριση παίζει μικρό ρόλο στην απομάκρυνση του αρχικού (μητρικού) φαρμάκου. Η nevirapine έχει δείχθει ότι είναι επαγωγέας των μεταβολικών ενζύμων του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Η φαρμακοκινητική της αυτοεπαγωγής χαρακτηρίζεται από μια κατά προσέγγιση αύξηση 1,5 έως 2 φορές στη φαινόμενη κάθαρση της nevirapine (από το στόμα) καθώς η αγωγή συνεχίζεται από μια μονή δόση σε δύο έως τέσσερις εβδομάδες δοσολογία με 200-400 mg/ημέρα. Η αυτοεπαγωγή επίσης έχει ως αποτέλεσμα μια αντίστοιχη μείωση της τελικής φάσης του χρόνου ημιζωής της nevirapine στο πλάσμα από περίπου 45 ώρες (εφάπαξ δόση) σε περίπου 25-30 ώρες μετά πολλαπλές δόσεις 200-400 mg/ημέρα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική μιας δόσεως nevirapine συγκρίθηκε σε 23 ασθενείς με ήπια ($50 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 80 \text{ ml/min}$), μέτρια ($30 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 50 \text{ ml/min}$) ή βαρεία νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 30 \text{ ml/min}$), νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η οποία χρήζει αιμοδιάλυσης και 8 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} > 80 \text{ ml/min}$). Η νεφρική ανεπάρκεια (ήπια, μέτρια και σοβαρή) είχε ως αποτέλεσμα τη μη σημαντική αλλαγή της φαρμακοκινητικής της nevirapine. Εν τούτοις, ασθενείς με ESRD, που χρειάζονται αιμοδιάλυση υπέδειξαν μείωση κατά 43,5% της AUC της nevirapine κατόπιν περιόδου

έκθεσης μίας εβδομάδας. Υπήρξε, επίσης, άθροιση στο πλάσμα των υδροξυ – μεταβολιτών της nevirapine. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι συμπληρώνοντας τη θεραπεία nevirapine με μία επιπρόσθετη δόση των 200 mg Viramune μετά από κάθε θεραπεία αιμοδιάλυσης θα βοηθούσε στην αντιστάθμιση της επίδρασης της αιμοδιάλυσης στην κάθαρση του VIRAMUNE. Διαφορετικά, σε ασθενείς με CLκρεατινίνης ≥ 20 ml/min δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας του nevirapine).

Ηπατική δυσλειτουργία: Διεξήχθηκε μία μελέτη σταθερής κατάστασης που συγκρίνονταν 46 ασθενείς με:

ήπια (n = 17, Βαθμολογία κατά Ishak 1-2),

μέτρια (n = 20, Βαθμολογία κατά Ishak 3-4),

ή σοβαρή (n = 9, Βαθμολογία κατά Ishak 5-6, Child-Pugh A στους 8 ασθενείς, και για έναν ασθενή η βαθμολογία κατά Child-Pugh δεν ήταν εφαρμόσιμη)

ηπατική ίνωση ως μέτρο της ηπατικής ανεπάρκειας.

Οι ασθενείς που εξετάστηκαν ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε Viramune 200 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν τη λήψη του φαρμακοκινητικού δείγματος, με μέση διάρκεια αγωγής 3,4 έτη. Σε αυτή τη μελέτη, η πολλαπλή δόση της φαρμακοκινητικής διάθεσης της νεβιραπίνης και οι 5 μεταβολίτες οξειδωσης δεν μεταβλήθηκαν.

Ωστόσο, περίπου 15% αυτών των ασθενών με ηπατική ίνωση είχαν ελάχιστα επίπεδα νεβιραπίνης σε συγκεντρώσεις πάνω από 9.000 ng/ml (2 φορές το σύνηθες μέσο ελάχιστο επίπεδο). Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση τοξικότητας προκαλούμενης από το φαρμακευτικό προϊόν.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με τη χορήγηση μιας δόσης 200 mg νεβιραπίνης σε αρνητικούς HIV ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A, n = 6; Child-Pugh B, n = 4), μία σημαντική αύξηση στην AUC της νεβιραπίνης παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή με Child-Pugh B με ασκίτη υποδεικνύοντας ότι ασθενείς με ηπατική λειτουργία που επιδεινώνεται και ασκίτη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο συσσώρευσης της νεβιραπίνης στην συστηματική κυκλοφορία. Επειδή η νεβιραπίνη προάγει η ίδια το μεταβολισμό της με την πολλαπλή χορήγησή της, αυτή η μελέτη μιας δόσης μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στην φαρμακοκινητική των πολλαπλών δόσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο και ηλικιωμένοι

Στην πολυεθνική μελέτη 2NN, σε πληθυσμό 1.077 ασθενών διεξήχθηκε μια φαρμακοκινητική υπομελέτη στην οποία περιλαμβάνονταν 391 γυναίκες. Οι γυναίκες ασθενείς έδειξαν 13.8% χαμηλότερη κάθαρση της νεβιραπίνης από ότι οι άντρες ασθενείς. Η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σχετική. Εφόσον, ούτε το σωματικό βάρος ή ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) είχαν επιρροή στην κάθαρση της νεβιραπίνης, η επίδραση του φύλου δεν μπορεί να εξηγηθεί από το μέγεθος του σώματος. Η φαρμακοκινητική της nevirapine σε ενήλικες με λοίμωξη HIV-1 δε φαίνεται να μεταβάλλεται με την ηλικία (εύρος 19-68 έτη) ή τη φυλή (Μαύρη, Ισπανική ή Καυκάσια). Το nevirapine δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που αφορούν την νεβιραπίνη έχουν εξαχθεί από δύο κύριες πηγές: μία παιδιατρική μελέτη 48 εβδομάδων στην Νότια Αφρική (BI 1100.1368) που περιελάμβανε 123 HIV-1 θετικούς ασθενείς, χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκά, ηλικίας από 3 μηνών έως 16 ετών· και μία συγκεντρωτική ανάλυση πέντε πρωτοκόλλων Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) που περιελάμβαναν 495 ασθενείς ηλικίας από 14 ημερών έως 19 ετών.

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε 33 ασθενείς (με εύρος ηλικίας 0.77-13.7 έτη) στην ομάδα διεξοδικής δειγματοληψίας έδειξαν ότι η κάθαρση της νεβιραπίνης αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας με τρόπο σύμφωνο με την αύξηση της επιφάνειας σώματος. Η δόση των 150 mg/m² της νεβιραπίνης BID (μετά από την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων με 150 mg/m² QD) εμφάνισε γεωμετρικό μέσο ή μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις νεβιραπίνης μεταξύ 4-6 μg/ml (όπως στοχεύτηκε με βάση τα στοιχεία των ενηλίκων). Επιπρόσθετα, οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο μεθόδων.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των πρωτοκόλλων 245, 356, 366, 377 και 403 των Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) επέτρεψε εκτιμήσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 μηνών (n = 17) που είχαν εγγραφεί σε αυτές τις μελέτες PACTG. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της νεβιραπίνης που παρατηρήθηκαν ήταν μεταξύ του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες και του υπολοίπου παιδιατρικού πληθυσμού, αλλά παρουσίαζαν μεγαλύτερες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών, κυρίως όταν βρίσκονταν σε ηλικία 2 μηνών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, εκτός από τους κινδύνους που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Σε μελέτες καρκινογένεσης, βρέθηκε ότι η nevirapine προκαλεί όγκους του ήπατος σε μύες και σε επίμυες. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται πιθανότατα με την ισχυρή επαγωγή ηπατικών ενζύμων από τη nevirapine και όχι με γονοτοξικό τρόπο δράσης της.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λακτόζη (ως μονοϋδρική)
Ποβιδόνη K/25
Γλυκολικό άμυλο νατρίου
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία έναρξης θεραπείας

Blisters από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) με αλουμίνιο, αποκολλώμενα ή αποσπώμενα δια πίεσεως (κάρτα 7 δισκίων).

Τα κουτιά περιέχουν 2 κάρτες (14 δισκία)

Συσκευασία συντήρησης

Blisters από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) με αλουμίνιο, αποκολλώμενα ή αποσπώμενα δια πίεσεως (κάρτα 10 δισκίων).

Τα κουτιά περιέχουν 6 ή 12 κάρτες (60 ή 120 δισκία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/001 (60 δισκία)
EU/1/97/055/003 (120 δισκία)
EU/1/97/055/004 (14 δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Δεκεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 50 mg/5 ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 10 mg nevirapine (ως hemihydrate).

Κάθε φιάλη περιέχει 2.4 g nevirapine(ως hemihydrate) στα 240 ml του Viramune πόσιμου εναιωρήματος.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 150 mg σακχαρόζης, 162 mg σορβιτόλης, 1,8 mg υδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα και 0,24 mg υδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Λευκό έως υπόλευκο ομογενοποιημένο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Viramune ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή των ενηλίκων, εφήβων και παιδιών κάθε ηλικίας με HIV-1 λοίμωξη. (βλ. παράγραφο 4.2).

Το μεγαλύτερο μέρος της εμπειρίας κατά τη χορήγηση του Viramune είναι σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Η επιλογή της επακόλουθης αγωγής μετά το Viramune, και θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εμπειρία και στον έλεγχο ανθεκτικότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Viramune θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπευτική αγωγή της HIV λοίμωξης.

Δοσολογία

Ασθενείς 16 χρονών και άνω

Η συνιστώμενη δοσολογία για το Viramune είναι 20 ml (200 mg) πόσιμου εναιωρήματος μια φορά την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες (αυτή η αρχική περίοδος θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται επειδή έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εξανθήματος) ακολουθούμενη από 20 ml (200 mg) πόσιμου εναιωρήματος δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Το Viramune διατίθεται επίσης ως δισκία 200 mg για ασθενείς 16 χρονών και άνω ή για μεγαλύτερα παιδιά και ιδιαίτερα εφήβους με σωματικό βάρος 50 kg και άνω ή με BSA πάνω από 1.25 m².

Αν μία δόση διαπιστωθεί ότι έχει χαθεί εντός 8 ωρών από την ώρα που έπρεπε να είχε ληφθεί, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει τη χαμένη δόση το συντομότερο δυνατόν. Αν μία δόση χαθεί και περάσουν περισσότερο από 8 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει μόνο την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Οδηγίες χειρισμού δοσολογίας

Σε ασθενείς που εμφανίζουν εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών με 200 mg/ημέρα (4 mg/kg/ημέρα ή 150 mg/m²/ημέρα για παιδιά), δεν πρέπει να αυξηθεί η δόση του Viramune έως ότου να εξαλειφθεί το εξάνθημα. Το μεμονωμένο εξάνθημα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). Το δοσολογικό σχήμα των 200 mg μία φορά την ημέρα δεν θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής.

Ασθενείς που διακόπτουν τη λήψη του nevirapine περισσότερο από 7 ημέρες θα πρέπει να αρχίσουν ξανά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ακολουθώντας την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων.

Υπάρχουν τοξικές παρενέργειες, που απαιτούν διακοπή της θεραπείας με Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Το nevirapine δεν έχει ειδικά μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους απαιτείται αιμοκάθαρση προτείνεται μια επιπλέον δόση 200 mg nevirapine μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με CLcr ≥ 20 ml/min δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το nevirapine δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνολική ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg ανά ασθενή. Το Viramune μπορεί να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς είτε με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA) ή με βάση το σωματικό βάρος όπως ακολουθεί:

Με βάση το BSA χρησιμοποιώντας τον τύπο του Mosteller η συνιστώμενη από του στόματος δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών είναι 150 mg/m² μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες ακολουθούμενη στη συνέχεια από 150 mg/m² δύο φορές την ημέρα.

Υπολογισμός του όγκου του πόσιμου εναιωρήματος του Viramune (50 mg/ 5 ml) που απαιτείται για τη παιδιατρική δόση των 150 mg/m² με βάση την επιφάνεια σώματος:

Εύρος BSA (m ²)	Όγκος (ml)
0.08-0.25	2.5
0.25- 0.42	5
0.42- 0.58	7.5
0.58- 0.75	10
0.75- 0.92	12.5
0.92- 1.08	15
1.08- 1.25	17.5
1.25+	20

$$\text{Τύπος του Mosteller: BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Υψος (cm)} \times \text{Βάρος (kg)}}{3.600}}$$

Με βάση το βάρος η συνιστώμενη από του στόματος δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς έως 8 ετών είναι 4 mg/kg μία φορά ημερησίως για δύο εβδομάδες ακολουθούμενη στη συνέχεια από 7 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Για ασθενείς ηλικίας 8 ετών και μεγαλύτερους η συνιστώμενη δόση είναι 4 mg/kg μία φορά ημερησίως για δύο εβδομάδες ακολουθούμενη στη συνέχεια από 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως.

Υπολογισμός του όγκου του πόσιμου εναιωρήματος του Viramune (50 mg/ 5 ml) που απαιτείται για τη παιδιατρική δόση μετά την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων:

Εύρος βάρους (kg) για ασθενείς < 8 ετών που λαμβάνουν 7 mg/kg με βάση το βάρος σώματος.	Εύρος βάρους (kg) για ασθενείς ≥ 8 ετών που λαμβάνουν 4 mg/kg με βάση το βάρος σώματος	Όγκος (ml)
1.79-5.36	3.13-9.38	2.5
5.36-8.93	9.38- 15.63	5
8.93- 12.50	15.63- 21.88	7.5
12.50- 16.07	21.88- 28.12	10
16.07- 19.64	28.12-34.37	12.5
19.64- 23.21	34.37- 40.62	15
23.21- 26.79	40.62-46.88	17.5
26.79+	46.88+	20

Πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος του βάρους ή του BSA σε όλους τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 16 ετών που λαμβάνουν Viramune πόσιμο εναιώρημα για να εκτιμηθεί η πιθανή αναπροσαρμογή της δοσολογίας.

Τρόπος χορήγησης

Είναι σημαντικό να χορηγείται ολόκληρη η υπολογισμένη ποσότητα του Viramune πόσιμου εναιωρήματος με την βοήθεια σύριγγας για χορήγηση. Εάν χρησιμοποιηθεί εναλλακτική συσκευή υπολογισμού της δόσης (πχ. κύπελλο ή κουτάλι μετρήσεως για μεγαλύτερες δόσεις), πρέπει να ξεπλένεται σχολαστικά με νερό και το ξέπλυμα πρέπει επίσης να χορηγείται στον ασθενή. Το Viramune μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς στους οποίους επιβλήθηκε η οριστική διακοπή λόγω σοβαρού εξανθήματος ή εξανθήματος που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή κλινικής ηπατίτιδας, εξαιτίας της nevirapine.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C) ή επίπεδα ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ προ της θεραπείας μέχρι τα αρχικά επίπεδα ASAT/ALAT να σταθεροποιηθούν < 5 ΑΦΤ.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς, που είχαν προηγουμένως τιμές ASAT ή ALAT > 5ΑΦΤ κατά τη διάρκεια θεραπείας με nevirapine και είχαν επανεμφάνιση διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την επαναχορήγηση του nevirapine (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα, που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum perforatum*) δεν λόγω του κινδύνου ελαττωμένων συγκεντρώσεων πλάσματος και μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της nevirapine. (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Viramune θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Viramune δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το μόνο ενεργό αντιρετροϊκό, ως μονοθεραπεία οποιουδήποτε αντιρετροϊκού έχει δείξει να προκαλεί ανοχή.

Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας με nevirapine είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση των ασθενών προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα η πιθανή εμφάνιση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων (περιλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και βαριάς ηπατίτιδας/ηπατικής ανεπάρκειας. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ηπατικών και δερματικών αντιδράσεων είναι στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος οποιουδήποτε ηπατικού συμβάντος εξακολουθεί μετά από αυτή την περίοδο και θα πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση ανά συχνά διαστήματα. Το θηλυκό γένος και ο υψηλός αριθμός CD4+ κυττάρων, (> 250 κύτταρα/mm³ σε ενήλικες γυναίκες και > 400 κύτταρα/mm³ σε ενήλικες άνδρες), κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν ο ασθενής έχει ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, δηλαδή συγκέντρωση ≥ 50 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη του nevirapine. Εφόσον σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες κυρίως με ασθενείς με ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, το nevirapine δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ενήλικες γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων μεγαλύτερο από 250 κύτταρα/mm³ ή σε ενήλικες άνδρες με αριθμό CD4+ κυττάρων μεγαλύτερο από 400 κύτταρα/mm³, που έχουν ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, εκτός εάν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ηπατική βλάβη έχει εξελιχθεί παρά τη διακοπή της αγωγής. Ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, σοβαρή δερματική αντίδραση ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας πρέπει να διακόψουν το nevirapine και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση. Το nevirapine δεν πρέπει να επαναχορηγείται, μετά από σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αυστηρά, ιδιαίτερα κατά την εισαγωγική περίοδο των 14 πρώτων ημερών (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων περιπτώσεων που οδήγησαν στο θάνατο, έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν nevirapine κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων θεραπείας. Αυτές περιελάμβαναν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αντιδράσεων υπερευαισθησίας χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα, γενικά συμπτώματα και σπλαχνική συμμετοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν εμφανίζουν μεμονωμένο εξάνθημα. Το nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα (όπως πυρετός, δερματικές φυσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυϊκούς ή αρθρικούς πόνους, ή γενικευμένη κακουχία), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ή της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Το nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει αντίδραση υπερευαισθησίας (που χαρακτηρίζεται από εξάνθημα μαζί με γενικά συμπτώματα καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία), βλ. παράγραφο 4.4.

Η χορήγηση του nevirapine σε δόσεις μεγαλύτερες αυτών που συνιστώνται μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα και βαρύτητα των δερματικών αντιδράσεων, όπως του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομυόλυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση του nevirapine.

Η ταυτόχρονη χρήση prednisone (40 mg/ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης του Viramune) δεν αποδείχθηκε ότι μειώνει την συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος που συνδέεται με τη χορήγηση

του nevirapine και μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και της βαρύτητας του εξανθήματος κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας με nevirapine.

Έχουν αναγνωρισθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, τέτοιοι είναι: η αδυναμία παρακολούθησης του αρχικού δοσολογικού σχήματος των 200 mg ημερησίως (4 mg/kg/ημέρα ή 150 mg/m² για παιδιά) κατά την αρχική περίοδο θεραπείας και η μεγάλη καθυστέρηση μεταξύ της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής συμβουλής. Οι γυναίκες φαίνονται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο από τους άνδρες για εμφάνιση εξανθήματος, είτε λαμβάνουν nevirapine είτε λαμβάνουν μία θεραπεία που δεν περιλαμβάνει nevirapine.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μία κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια του nevirapine είναι το εξάνθημα. Θα πρέπει να συμβουλευούνται να ενημερώνουν ταχέως τον γιατρό τους μετά την εμφάνιση οποιουδήποτε εξανθήματος και να αποφεύγουν την καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της ιατρικής εξέτασης. Η πλειοψηφία των εξανθημάτων που σχετίζονται με τη χορήγηση nevirapine εμφανίζονται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος για πιθανή εμφάνιση εξανθήματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η δόση δεν θα αυξηθεί εάν εμφανισθεί εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των δύο εβδομάδων, έως ότου το εξάνθημα αποδράμει. Το δοσολογικό σχήμα των 200 mg μία φορά την ημέρα δεν θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής. Προσεκτική παρακολούθηση των παιδιατρικών ασθενών είναι ειδικά επιβεβλημένη, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας, επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρατηρήσουν ή να αναφέρουν με μικρότερη συχνότητα τις δερματικές αντιδράσεις.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει σοβαρού βαθμού εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, δερματικές φυσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυαλγίες ή αρθραλγίες ή γενικευμένη κακουχία θα πρέπει να διακόψει το φαρμακευτικό προϊόν και να ζητήσει αμέσως ιατρική εκτίμηση. Σε αυτούς τους ασθενείς το nevirapine δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί.

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν ένα ύποπτο σε σχέση με το nevirapine εξάνθημα, θα πρέπει να υποβληθούν σε λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος. Ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές αυξήσεις (ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ) θα πρέπει να διακόψουν μόνιμα το nevirapine.

Αν παρουσιασθεί αντίδραση υπερευαισθησίας, χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα όπως πυρετός, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία, το VIRAMUNE πρέπει να διακοπεί οριστικά και να μην επαναχορηγηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατικές αντιδράσεις

Βαρεία και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανοντας την κεραυνοβόλο θανατηφόρο ηπατίτιδα έχει συμβεί σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε nevirapine. Οι πρώτες 18 εβδομάδες της θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος η οποία απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση. Ο κίνδυνος ηπατικών αντιδράσεων είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας. Εν τούτοις ο κίνδυνος παραμένει και μετά από αυτήν την περίοδο και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται σε συχνά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομύολυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση του nevirapine.

Αυξημένα επίπεδα ASAT ή ALAT $\geq 2,5$ ΑΦΤ και/ή συνλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας γενικότερα, περιλαμβανομένων των σχημάτων που περιέχουν nevirapine.

Το θηλυκό γένος και ο υψηλότερος αριθμός CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ηπατικές ενέργειες. Οι γυναίκες έχουν τριπλάσιο κίνδυνο από τους άνδρες για συμπτωματικές, συχνά σχετιζόμενες με εξάνθημα ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (5.8% έναντι 2.2%) και ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν και των δύο φύλων με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος με υψηλότερο αριθμό CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για συμπτωματικές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το nevirapine. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση κυρίως με ασθενείς με ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο), γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων > 250 κύτταρα/mm³ είχαν 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών εν συγκρίσει με γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων < 250 κύτταρα/mm³ (11.0% έναντι 0.9%). Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε άνδρες με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος και με αριθμό CD4+ κυττάρων > 400 κύτταρα/mm³ (6.3% έναντι 1.2% για άνδρες με αριθμό CD4+ κυττάρων < 400 κύτταρα/mm³). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας με βάση τον αριθμό των CD4+ κυττάρων δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (δηλαδή < 50 αντίγραφα/ml) ιικό φορτίο πλάσματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι ηπατικές αντιδράσεις αποτελούν σοβαρή τοξική επίδραση του nevirapine και γι' αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων. Θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η εμφάνιση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ηπατίτιδα θα πρέπει να τους οδηγήσει στη διακοπή του nevirapine και στην άμεση αναζήτηση ιατρικής εκτίμησης, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει ελέγχους των ηπατικών λειτουργιών.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Κλινικές χημικές δοκιμές, οι οποίες περιλαμβάνουν εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της αγωγής με nevirapine και σε κατάλληλα διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας με τη χορήγηση nevirapine, ορισμένες στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έχουν περιγραφεί συχνά και δεν αποτελούν απαραίτητα αντένδειξη για τη χρήση του nevirapine. Ασυμπτωματικές αυξήσεις της γGT δεν αποτελούν αντένδειξη για τη συνέχιση της θεραπείας.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας, τον 3^ο μήνα και μετά ανά τακτά διαστήματα. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατίτιδα και/ή υπερευαισθησία.

Εάν η ASAT ή η ALAT είναι ≥ 2.5 ΑΦΤ πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τότε οι ηπατικές εξετάσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά κατά τη διάρκεια τακτικών επισκέψεων στην κλινική. Το nevirapine δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ προ θεραπείας μέχρι οι αρχικές τιμές ASAT/ALAT σταθεροποιηθούν < 5 ΑΦΤ (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ιατροί και ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για πρόδρομα σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, όπως ανορεξία, ναυτία, ίκτερο, χολερυθρινουρία, αχολικά κόπρανα, ηπατομεγαλία ή ευαισθησία στο ήπαρ. Οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν οδηγίες για αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν παρουσιαστούν τα ανωτέρω.

Εάν η ASAT ή η ALAT αυξηθεί > 5 ΑΦΤ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το nevirapine θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Εάν ASAT και ALAT επιστρέψουν στις αρχικές τιμές και εάν ο ασθενής δεν είχε κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, εξανθήματος, γενικά συμπτώματα ή άλλα ευρήματα ενδεικτικά οργανικής δυσλειτουργίας, είναι πιθανόν κατά περίπτωση να επαναχορηγηθεί nevirapine με το εισαγωγικό δοσολογικό σχήμα των 200 mg/ημέρα για 14 ημέρες ακολουθούμενο από 400 mg/ημέρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Εάν επανεμφανισθούν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, το nevirapine θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν επισυμβεί κλινική ηπατίτιδα που χαρακτηρίζεται από ανορεξία, ναυτία, έμετο, ίκτερο ΚΑΙ εργαστηριακά ευρήματα (όπως μέτριες ή βαριές διαταραχές των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (εκτός της γGT)), το nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά. Το Viramune δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή λόγω κλινικής ηπατίτιδας από nevirapine.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Viramune δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί για ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές παθήσεις. Το Viramune αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι θα πρέπει να επιδεικνύεται αυξημένη προσοχή όταν το nevirapine χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B). Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για βαριές και δυνητικά θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλούμε να λάβετε επίσης υπόψη τις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Εάν υπάρξει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, παροδική ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετασθεί.

Άλλες προειδοποιήσεις

Προφύλαξη μετά την Έκθεση: Έχει αναφερθεί βαριά ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας για την οποία χρειάστηκε μεταμόσχευση, σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη, που έλαβαν πολλαπλές δόσεις Viramune στα πλαίσια χημειοπροφύλαξης μετά από έκθεση (post-exposure prophylaxis –PEP), μία μη εγκεκριμένη χρήση. Η χρήση του Viramune δεν έχει αξιολογηθεί σε ειδική μελέτη για PEP, ιδιαίτερα όσον αφορά στη διάρκεια της θεραπείας και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά.

Η θεραπεία συνδυασμού με nevirapine δεν είναι μία θεραπευτική αγωγή των ασθενών που έχουν επιμολυνθεί με HIV-1· οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζουν νόσους που σχετίζονται με προχωρημένη HIV-1 λοίμωξη συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν Viramune δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης, ορμονικές μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων εκτός από το Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) αφού η nevirapine μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο, και προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV, συστήνεται η χρήση αντισύλληψης με φραγμό (πχ. ελαστικά προφυλακτικά). Επίσης όταν

χρησιμοποιούνται μετα – εμμηνοπαυσιακές ορμόνες το θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά την διάρκεια της χορήγησης του nevirapine, θα πρέπει να παρακολουθείται.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι:

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε κλινικές μελέτες, το Viramune έχει συσχετισθεί με μια αύξηση στην HDL-χοληστερόλη και μια γενική βελτίωση συνολικά στο ποσοστό της HDL-χοληστερόλης. Ωστόσο, απουσία συγκεκριμένων μελετών, η κλινική επίπτωση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Επιπρόσθετα, το Viramune δεν έχει δείξει να προκαλεί διαταραχές της γλυκόζης.

Οστεονέκρωση: Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος: σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ταυτόχρονη χρήση rifampicin και nevirapine δεν θα πρέπει να συνιστάται. Επιπροσθέτως, δε συνιστάται ο συνδυασμός με Viramune των ακόλουθων ουσιών: efavirenz, ketoconazole, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (σε συνδυασμό με cobicistat), atazanavir (σε συνδυασμό με ritonavir), fosamprenavir (εάν δε συγχορηγείται με χαμηλή δόση ritonavir) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με zidovudine. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις zidovudine ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.

Υπερευαισθησία

Σακχαρόζη: Το Viramune πόσιμο εναιώρημα περιέχει 150 mg σακχαρόζης ανά ml. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε φρουκτόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης- ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Σορβιτόλη: Το Viramune πόσιμο εναιώρημα περιέχει 162 mg σορβιτόλης ανά ml. Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν/ή να τους χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Μεθυλ- και πρόπυλ- υδροξυβενζοϊκοί εστέρες: Το Viramune πόσιμο εναιώρημα περιέχει υδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και υδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η nevirapine είναι επαγωγέας του CYP3A και ενδεχομένως του CYP2B6, με τη μέγιστη επαγωγή να λαμβάνει χώρα εντός 2-4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας πολλαπλής δόσης.

Ουσίες που ακολουθούν αυτή τη μεταβολική οδό μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος όταν συγχωρηθούν με το nevirapine. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το P450 όταν λαμβάνονται σε συνδυασμό με nevirapine.

Η απορρόφηση της nevirapine δεν επηρεάζεται από την τροφή, τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μορφοποιούνται με κάποιον αλκαλικό ρυθμιστικό παράγοντα.

Τα δεδομένα αλληλεπίδρασης, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα, παρουσιάζονται ως τιμή γεωμετρικού μέσου με διάστημα εμπιστοσύνης 90%. ΔΠ = Δεν Προσδιορίστηκε, ↑ = Αύξηση, ↓ = Μείωση, ↔ = Μη ύπαρξη αλληλεπίδρασης.

Φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ		
<i>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NRTIs)</i>		
Didanosine 100-150 mg BID	Didanosine AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosine C _{min} ↔ ΔΠ Didanosine C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Η didanosine και το Viramune μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Lamivudine 150 mg BID	Δεν υπάρχουν μεταβολές στη φαινόμενη κάθαρση και τον όγκο κατανομής της lamivudine, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει επίδραση επαγωγής της nevirapine στην κάθαρση της lamivudine.	Η lamivudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Emtricitabine	Η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP 450).	Το Viramune και η emtricitabine μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Abacavir	Στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε τις ισομορφές του κυτόχρωματος P450.	Το Viramune και η abacavir μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Stavudine: 30/40 mg BID,	Stavudine AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Stavudine C _{min} ↔ ΔΠ Stavudine C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapine: σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες, τα επίπεδα της εμφανίζονται αμετάβλητα.	Η stavudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Tenofovir 300 mg QD	Τα επίπεδα πλάσματος της tenofovir παραμένουν αμετάβλητα όταν συγχωρηγείται με nevirapine. Τα επίπεδα πλάσματος της nevirapine δεν μεταβλήθηκαν κατά τη συγχωρήγηση με tenofovir.	Η tenofovir και το Viramune μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Zidovudine 100-200 mg TID	Zidovudine AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudine C_{min} ΔΠ Zidovudine C_{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapine: η zidovudine δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της.	Η zidovudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με zidovudine. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις zidovudine ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.
Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μετεγραφάσης (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C_{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C_{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01)	Η συγχωρήγηση της efavirenz και του Viramune δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4), εξαιτίας επιπρόσθετης τοξικότητας και μη οφέλους στην αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον κάθε NNRTI μεμονωμένα (για τα αποτελέσματα της μελέτης 2NN, βλ. παράγραφο 5.1).
Etravirine	Ταυτόχρονη χρήση της etravirine με nevirapine μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της etravirine στο πλάσμα και απώλεια της θεραπευτικής δράσης της etravirine.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Viramune με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Rilpivirine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Viramune με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C_{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C_{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C_{max} ↔ 1.02 (0.85-1.24) (σε σύγκριση με 300/100 mg χωρίς nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17-1.34) Nevirapine C_{min} ↑ 1.32 (1.22-1.43) Nevirapine C_{max} ↑ 1.17 (1.09-1.25)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C_{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C_{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73) Nevirapine AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapine C_{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapine C_{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37)	Η darunavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Fosamprenavir 1.400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55-0.80) Amprenavir C_{min} ↓ 0.65 (0.49-0.85) Amprenavir C_{max} ↓ 0.75 (0.63-0.89) Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19-1.40) Nevirapine C_{min} ↑ 1.34 (1.21-1.49) Nevirapine C_{max} ↑ 1.25 (1.14-1.37)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της fosamprenavir και του Viramune, εάν η fosamprenavir δεν συγχορηγείται με ritonavir (βλ. παράγραφο 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77-1.03) Amprenavir C_{min} ↓ 0.81 (0.69-0.96) Amprenavir C_{max} ↔ 0.97 (0.85-1.10) Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05-1.24) Nevirapine C_{min} ↑ 1.22 (1.10-1.35) Nevirapine C_{max} ↑ 1.13 (1.03-1.24)	Η fosamprenavir/ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Lopinavir/ritonavir (καψάκια) 400/100 mg BID	<u>Ενήλικες ασθενείς:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53-0.98) Lopinavir C_{min} ↓ 0.54 (0.28-0.74) Lopinavir C_{max} ↓ 0.81 (0.62-0.95)	Συνιστάται αύξηση στη δόση της lopinavir/ritonavir σε 533/133 mg (4 καψάκια) ή 500/125 mg (5 δισκία των 100/25 mg το καθένα) δύο φορές την ημέρα με το φαγητό σε συνδυασμό με το Viramune. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Viramune όταν συγχορηγείται με lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (πόσιμο διάλυμα) 300/75 mg/m ² BID	<u>Παιδιατρικοί ασθενείς:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56-1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25-0.82) Lopinavir C _{max} ↓ 0.86 (0.64-1.16)	Για τα παιδιά, θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης του lopinavir/ritonavir σε 300/75 mg/m ² δύο φορές την ημέρα με το φαγητό όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Viramune, ιδιαίτερα για ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία για μειωμένη ευαισθησία στο lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C _{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapine: η συγχορήγηση του ritonavir δεν οδηγεί σε κλινικά σχετική μεταβολή στα επίπεδα πλάσματος της nevirapine.	Η ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Saquinavir/ritonavir	Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα με μαλακά καψάκια saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir δεν υποδεικνύουν καμία κλινικά σχετική σχέση μεταξύ της saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir και της nevirapine	Η saquinavir/ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Δεν έχει πραγματοποιηθεί εξειδικευμένη μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη φάσης IIa σε ασθενείς με λοίμωξη HIV έχουν δείξει μια κλινικά μη σημαντική μείωση της C _{min} του TPV κατά 20%.	Η tipranavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΙΣΟΔΟΥ		
Enfuvirtide	Λόγω της μεταβολικής οδού, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της enfuvirtide και της nevirapine.	Η enfuvirtide και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6-1.55) Maraviroc C _{min} ΔΠ Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94-2.52) σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες Οι συγκεντρώσεις της nevirapine δεν υπολογίστηκαν, δεν αναμένεται επίδραση.	Η maraviroc και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (ΑΝΤΙ-ΕΝΣΩΜΑΤΑΣΕΩΣ)		
Elvitegravir/ cobicistat	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η cobicistat, ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A, αναστέλλει σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα, καθώς και άλλες μεταβολικές οδούς. Συνεπώς, η συγχορήγηση θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταβολή των επιπέδων πλάσματος της cobicistat και του Viramune.	Η συγχορήγηση του Viramune με elvitegravir σε συνδυασμό με cobicistat δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Λόγω της μεταβολικής οδού του raltegravir δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Η raltegravir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
Clarithromycin 500 mg BID	Clarithromycin AUC ↓ 0.69 (0.62-0.76) Clarithromycin C_{min} ↓ 0.44 (0.30-0.64) Clarithromycin C_{max} ↓ 0.77 (0.69-0.86) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1.42 (1.16-1.73) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0.68-1.49) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C_{max} ↑ 1.47 (1.21-1.80) Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C_{min} ↑ 1.28 Nevirapine C_{max} ↑ 1.24 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Η έκθεση στην clarithromycin ήταν σημαντικά μειωμένη. Η έκθεση στον 14-OH μεταβολίτη αυξήθηκε. Λόγω του ότι ο δραστικός μεταβολίτης της clarithromycin έχει μειωμένη δραστηριότητα έναντι του ενδοκυττάριου συμπλέγματος <i>Mycobacterium avium</i> η συνολική δραστηριότητα εναντίον του παθογόνου μπορεί να μειωθεί. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές της clarithromycin αγωγές, όπως η azithromycin. Συνιστάται στενή παρακολούθηση για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
Rifabutin 150 ή 300 mg QD	Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C_{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84-1.84) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin C_{min} ↑ 1.22 (0.86-1.74) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin C_{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68) Αναφέρθηκε μια κλινικά μη σχετική αύξηση στη φαινόμενη κάθαρση της nevirapine (κατά 9%) σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν παρατηρείται σημαντική αλληλεπίδραση στις μέσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους της rifabutin και του Viramune. Η rifabutin και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στη rifabutin και μπορεί να βρεθούν σε υψηλότερο κίνδυνο για τοξικότητα από την rifabutin. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση.

Rifampicin 600 mg QD	Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicin C_{min} ΔΠ Rifampicin C_{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22) Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine C_{min} ↓ 0.32 Nevirapine C_{max} ↓ 0.50 σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του rifampicin και του Viramune (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για προσαρμογή της δόσης του Viramune όταν συγχορηγείται με rifampicin. Οι ιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν αγωγή σε ασθενείς που έχουν επίσης υποστεί λοίμωξη από φυματίωση και χρησιμοποιούν θεραπευτική αγωγή που περιέχει Viramune θα πρέπει να εξετάσουν τη συγχορήγηση της rifabutin.
ANTIMYKHTIASIKA		
Fluconazole 200 mg QD	Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) Fluconazole C_{min} ↔ 0.93 (0.86-1.01) Fluconazole C_{max} ↔ 0.92 (0.85-0.99) Nevirapine: έκθεση: ↑ 100% σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα όταν η nevirapine χορηγήθηκε μόνη της.	Λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στο Viramune, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Itraconazole 200 mg QD	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C_{min} ↓ 0.13 Itraconazole C_{max} ↓ 0.62 Nevirapine: δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της nevirapine.	Θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης της itraconazole όταν αυτοί οι δύο παράγοντες χορηγούνται ταυτόχρονα.
Ketoconazole 400 mg QD	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Ketoconazole C_{min} ΔΠ Ketoconazole C_{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Nevirapine: επίπεδα πλάσματος: ↑ 1.15-1.28 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Συνιστάται να μην συγχορηγούνται ταυτόχρονα η ketoconazole και το Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).
ANTIPETPOΪKA ΓΙΑ XPOHIA HΠATITIDA B KAI C		
Adefovir	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την adefovir (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η adefovir δεν επηρέασε κάποια από τις συνηθισμένες CYP ισομορφές που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον ανθρώπινο μεταβολισμό φαρμάκων και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η adefovir και το Viramune μπορεί να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Entecavir	Η entecavir δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της entecavir, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η entecavir και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ιντερφερόνες (πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες άλφα 2a και άλφα 2b)	Οι ιντερφερόνες δεν έχουν γνωστή επίδραση στο CYP 3A4 ή το 2B6. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Οι ιντερφερόνες και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ribavirin	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την ribavirin (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η ribavirin δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τοξικότητας ότι η ribavirin επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η ribavirin και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Telbivudine	Η telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της telbivudine, δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η telbivudine και το Viramune μπορεί να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ANTIΟΞΙΝΑ		
Cimetidine	Cimetidine: δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της cimetidine. Nevirapine C_{min} ↑ 1.07	Η cimetidine και το Viramune μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ANTIΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ		
Warfarin	Η αλληλεπίδραση μεταξύ της nevirapine και του αντιθρομβωτικού παράγοντα warfarin είναι σύνθετη, με την πιθανότητα τόσο για αυξήσεις, όσο και για μειώσεις στο χρόνο πήξης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.	Επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αντιπηκτικής δράσης.

ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 150 mg κάθε 3 μήνες	DMPA AUC ↔ DMPA C _{max} ↔ DMPA C _{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C _{max} ↑ 1.20	Η συγχορήγηση του Viramune δεν μετέβαλε τις επιδράσεις καταστολής της ωορρηξίας του DMPA. Το DMPA και το Viramune μπορούν να συγχρηρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0.80 (0.67-0.97) EE C _{min} ΔΠ EE C _{max} ↔ 0.94 (0.79-1.12)	Τα από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης σε γυναίκες που λαμβάνουν Viramune (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις ορμονικών αντισυλληπτικών (από του στόματος ή από άλλες οδούς χορήγησης) εκτός από το DMPA σε συνδυασμό με το Viramune σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Norethindrone (NET) 1.0 mg QD	NET AUC ↓ 0.81 (0.70-0.93) NET C _{min} ΔΠ NET C _{max} ↓ 0.84 (0.73-0.97)	
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Εξατομικευμένη κατ'ασθενή δοσολογία Methadone	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31-0.51) Methadone C _{min} ΔΠ Methadone C _{max} ↓ 0.58 (0.50-0.67)	Οι ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα με μεθαδόνη και ξεκινούν αγωγή με Viramune θα πρέπει να παρακολουθούνται για εκδηλώσεις στέρησης και η δόση της μεθαδόνης θα πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St John's Wort (βαλσαμόχορτο)	Τα επίπεδα ορού της nevirapine μπορούν να μειωθούν από την ταυτόχρονη χρήση του φυτικού παρασκευάσματος St John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Αυτό οφείλεται στην επαγωγή των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων και/ή των πρωτεϊνών μεταφορέων από το St Johns Wort.	Δεν πρέπει να συγχρηρηγούνται φυτικά παρασκευάσμα που περιέχουν St John 's Wort και Viramune (βλ.παράγραφο 4.3). Εάν ο ασθενής ήδη λαμβάνει St John's Wort ελέγξτε τα επίπεδα της nevirapine και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε το St John's Wort. Τα επίπεδα της nevirapine μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's Wort. Η δόση του Viramune μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση. Το φαινόμενο επαγωγής μπορεί να επιμείνει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's Wort.

Άλλες πληροφορίες:

Μεταβολίτες της nevirapine: Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μιτοχόνδρια έδειξαν ότι ο σχηματισμός υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine δεν επηρεάστηκε από την παρουσία dapsone, rifabutin, rifampicin και trimethoprim / sulfamethoxazole. Η ketoconazole και η erythromycin ανέστειλαν σημαντικά το σχηματισμό υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με πρόθεση τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, εφόσον η nevirapine μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των φαρμάκων (βλ. παραγράφους 4.4 & 4.5).

Κύηση

Τρέχουσες διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν σε εγκύους δε δείχνουν καμία δυσπλασία ή εμβρυική/νεογεννητική τοξικότητα. Μέχρι τώρα δεν είναι διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες που έγιναν σε επίμυες και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνα αποτελέσματα. (βλ. παράγραφο 5.3) Σε εγκύους γυναίκες δεν υπάρχουν κατάλληλες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν συνταγογραφείται nevirapine σε εγκύους γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς η ηπατοτοξικότητα είναι πιο συχνή σε γυναίκες με μετρήσεις CD4+ κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/ mm³ με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος (50 ή περισσότερα αντίγραφα/ml) , αυτές οι συνθήκες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σε απόφαση θεραπείας. (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να τεκμηριωθεί ότι η απουσία αυξημένου κινδύνου τοξικότητας που έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία που ξεκινούν το nevirapine, με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (λιγότερο από 50 αντίγραφα/ml του HIV-1 πλάσματος) και αριθμό CD4+ κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm³ ισχύει και για τις έγκυες γυναίκες. Όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες που εξέτασαν αυτό το θέμα απέκλειαν ειδικά τις έγκυες γυναίκες, οι οποίες δεν εκπροσωπούνται επαρκώς στις μελέτες πολλαπλών κοορτών, καθώς και στις μετα-αναλύσεις.

Θηλασμός

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους..

Γονιμότητα

Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής, ενδείξεις μειωμένης γονιμότητας εμφανίσθηκαν σε επίμυες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης οχημάτων και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viramune. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τη χρήση μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν κόπωση θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες όπως η οδήγηση ή η χρήση μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με Viramune, σε όλες τις κλινικές μελέτες ήταν εξάνθημα, αλλεργικές αντιδράσεις, ηπατίτιδα, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, πυρετός, κεφαλαλγία, και μυαλγία

Τα στοιχεία από τη φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας του προϊόντος έχουν δείξει ότι οι πλέον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, η βαριά ηπατίτιδα/ηπατική ανεπάρκεια και η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και γενικά συμπτώματα που χαρακτηρίζονται από εξάνθημα με συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατηγοριοποιημένη περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά με τη χορήγηση του Viramune έχουν αναφερθεί. Οι υπολογισθείσες συχνότητες έχουν βασισθεί σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία με Viramune.

Η συχνότητα καθορίζεται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες παραδοχές: πολύ συχνά ($\geq 1/10$), συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$), μη συχνά ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($\geq 1/10.000$)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Συχνά κοκκιοκυτταροπενία
Όχι συχνά αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνά υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης)
Όχι συχνά αναφυλακτική αντίδραση
Σπάνια φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνά κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνά ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνά ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή Ηπατοτοξικότητας) (1.9%)
Όχι συχνά ίκτερος
Σπάνια κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Πολύ συχνά εξάνθημα (12.5%)
Όχι συχνά σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος) (0.2%), αγγειοοίδημα, κνίδωση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνά αρθραλγία, μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνά πυρεξία, κόπωση

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνά μη φυσιολογικός λειτουργικός έλεγχος ήπατος (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτρανσαμιναιμία)
Όχι συχνά φωσφόρος αίματος μειωμένος, αρτηριακή πίεση αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στη μελέτη 1100.1090, από την οποία ελήφθησαν οι περισσότερες σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (n = 28), οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο είχαν υψηλότερο ποσοστό συμβάντων κοκκιοκυτταροπενίας (3,3%) από ότι οι ασθενείς σε nevirapine (2,5%).

Αναφυλακτική αντίδραση προσδιορίστηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από στατιστικό υπολογισμό με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στη nevirapine σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n = 2.718).

Μειωμένος φωσφόρος αίματος και αυξημένη αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με συγχρόνηση tenofovir/emtricitabine.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί όταν το nevirapine χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες: παγκρεατίτιδα, περιφερική νευροπάθεια και θρομβοκυτοπενία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά σχετίζονται με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και μπορεί να αναμένεται να συμβούν όταν το nevirapine χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, παρ' όλα αυτά δεν είναι πιθανόν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες να οφείλονται στην αγωγή με nevirapine. Σύνδρομο ηπατικής – νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί σπάνια.

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιρικά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δέρμα και υποδόριοι ιστοί

Η πλέον συχνή κλινική τοξικότητα του nevirapine είναι το εξάνθημα, με το αποδιδόμενο στο Viramune εξάνθημα να εμφανίζεται σε 12.5% των ασθενών σε σχήματα συνδυασμού σε ελεγχόμενες μελέτες.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ηπίου έως μέτριου βαθμού, κηλιδοβλατιδώδη ερυθματώδη δερματικά εξανθήματα, κνηστώδη ή μη, και εντοπίζονται στον κορμό, στο πρόσωπο και στα άκρα. Υπερευαισθησία (αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα και κνίδωση) έχει αναφερθεί. Τα εξανθήματα εμφανίζονται μεμονωμένα ή στα πλαίσια φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα χαρακτηριζόμενα από εξάνθημα συσχετιζόμενο με γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, με σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία.

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nevirapine, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN). Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις SJS, TEN και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα. Η πλειονότητα των σοβαρών εξανθημάτων συνέβη μέσα στις πρώτες 6 εβδομάδες της αγωγής και ορισμένοι ασθενείς

χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη, ενώ ένας χρειάστηκε και χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ήπαρ-χοληφόροι

Οι πλέον συχνά παρατηρούμενες διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων είναι αυξήσεις των ελέγχων ηπατικής λειτουργίας (LFTs) περιλαμβανομένων των ALAT, ASAT, γGT, ολικής χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης. Ασυμπτωματικές αυξήσεις των επιπέδων της γGT είναι η πιο συχνή εργαστηριακή διαταραχή. Περιπτώσεις ικτέρου έχουν αναφερθεί. Περιπτώσεις ηπατίτιδας (σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης θανατηφόρου κεραυνοβόλου ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν nevirapine. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση σοβαρής ηπατικής επιπλοκής ήταν οι αυξημένες τιμές στις ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με την εμπειρία από κλινική μελέτη σε 361 παιδιατρικούς ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων λάμβανε συνδυασμένη αγωγή με ZDV ή/ και ddI, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το nevirapine ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Η ακοκκιοκυτταραιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά. Σε μία ανοικτή κλινική μελέτη (ACTG 180) η ακοκκιοκυτταραιμία που εκτιμήθηκε ως σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν εμφανίστηκε σε 5/37 (13.5%) ασθενείς. Στην ACTG 245, μία διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η συχνότητα της σοβαρής σχετιζόμενης με το φαρμακευτικό προϊόν ακοκκιοκυτταραιμία ήταν 5/305 (1.6%). Σε αυτό το πληθυσμό έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson ή μεταβατικού συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του nevirapine δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Viramune σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 800 έως 6.000 mg ημερησίως για 15 ημέρες. Οι ασθενείς εμφάνισαν οίδημα, οζώδες ερύθημα, κόπωση, πυρετό, πονοκέφαλο, αϋπνία, ναυτία, πνευμονικές διηθήσεις, εξάνθημα, ίλιγγο, έμετο, αύξηση των τρανσαμινασών και απώλεια βάρους. Όλες αυτές οι επιδράσεις υποχώρησαν μετά τη διακοπή του nevirapine.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό βαρείας ακούσιας υπερδοσολογίας σε νεογνό. Η ληφθείσα δόση ήταν 40 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση των 2 mg/kg/ημέρα. Ήπια μεμονωμένη ουδετεροπενία και υπερλακτατιναιμία παρατηρήθηκε, οι οποίες παρήλθαν εντός μίας εβδομάδας χωρίς καμία κλινική εμπλοκή. Ένα χρόνο μετά, η ανάπτυξη του παιδιού παρέμενε φυσιολογική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊικά για συστηματική χρήση, μη – νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC J05AG01.

Μηχανισμός δράσης

Η nevirapine είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV-1. Η nevirapine είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1, αλλά δεν έχει βιολογικώς σημαντική ανασταλτική επίδραση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-2 ή στις DNA πολυμεράσες α,β,γ, ή δ των ευκαρυωτικών κυττάρων.

In vitro αντιϊκή δραστηριότητα

Η nevirapine έχει μια διάμεση τιμή EC_{50} (συγκέντρωση που προκαλεί 50% αναστολή) 63 nM έναντι μιας ομάδας M HIV-1 στελεχών των κλάδων A, B, C, D, F, G και H, και των κυκλοφορούντων ανασυνδυασμένων μορφών (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG και CRF12_BF που πολλαπλασιάζονται σε κύτταρα 293 ανθρώπινου εμβρυϊκού νεφρού. Σε μια ομάδα 2.923 κλινικών στελεχών του κυρίαρχου υποτύπου B HIV-1, η διάμεση τιμή EC_{50} ήταν 90 nM. Παρόμοιες τιμές EC_{50} επιτυγχάνονται όταν η αντιϊκή δραστηριότητα της nevirapine μετράται σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, σε μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα ή σε λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές. Η nevirapine δεν έδειξε καθόλου αντιϊκή δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι της ομάδας O στελεχών HIV-1 και στελεχών HIV-2.

Η nevirapine σε συνδυασμό με efavirenz έδειξε ισχυρή *in vitro* ανταγωνιστική αντι-HIV-1 δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 4.5) και ήταν προσθετικά ανταγωνιστική με τον αναστολέα της πρωτεάσης ritonavir ή τον αναστολέα σύντηξης enfuvirtide. Η nevirapine έδρασε προσθετικά στην συνεργική αντι-HIV-1 δραστηριότητα σε συνδυασμό με τους αναστολείς της πρωτεάσης amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir και tipranavir, και τους NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir και zidovudine. Την αντι-HIV-1 δραστηριότητα της nevirapine ανταγωνίζονταν *in vitro* το αντι-HBV φαρμακευτικό προϊόν adefovir και το αντι-HCV φαρμακευτικό προϊόν ribavirin.

Αντοχή

Στελέχη του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία (100-250 φορές) στη nevirapine έχουν αναπτυχθεί σε κυτταρική καλλιέργεια. Γονοτυπική ανάλυση έδειξε μεταλλάξεις στα γονίδια Y181C και/ή V106A του HIV-1 RT ανάλογα με το στέλεχος του ιού και την κυτταρική σειρά που χρησιμοποιήθηκε. Ο χρόνος ανάπτυξης αντοχής στη nevirapine στην κυτταρική καλλιέργεια δε μεταβλήθηκε όταν η επιλογή περιέλαβε τη nevirapine σε συνδυασμό με ποικίλους άλλους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI).

Γονοτυπική ανάλυση στελεχών από ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία με αντιρετροϊκά, που αντιμετωπίζουν ιολογική αποτυχία ($n = 71$) και που λαμβάνουν μια φορά ημερησίως ($n = 25$) ή δύο φορές την ημέρα ($n = 46$) σε συνδυασμό με lamivudine και stavudine για 48 εβδομάδες έδειξαν ότι στελέχη από 8/25 και 23/46 ασθενείς, αντίστοιχα, περιείχαν ένα ή περισσότερα από τις παρακάτω ανθεκτικές υποκαταστάσεις σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI):

Y181C, K101E, G109A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L και M230L.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ταχεία ανάπτυξη στελεχών του HIV που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή στους αναστολείς τύπου NNRTI έχει παρατηρηθεί *in vitro*. Μετά από ιολογική αποτυχία στη nevirapine αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή στην efavirenz. Ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου αντοχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακολούθως ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει etravirine. Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και αναστολέων πρωτεάσης του HIV, αναστολέων ιντεγκράσης του HIV ή αναστολέων εισόδου του HIV δεν είναι πιθανή διότι τα εμπλεκόμενα ένζυμα-στόχοι είναι διαφορετικά. Ομοίως, η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι χαμηλή διότι τα μόρια έχουν διαφορετικές θέσεις σύνδεσης στην ανάστροφη μεταγραφάση.

Κλινικά αποτελέσματα

Το Viramune έχει αξιολογηθεί τόσο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία.

Μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Μελέτη 2NN

Η διπλή μη νουκλεοσιδική μελέτη 2NN ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική προοπτική μελέτη, η οποία συνέκρινε τους αναστολείς τύπου NNRTI nevirapine, efavirenz και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα κατά την ταυτόχρονη λήψη.

Σε 1.216 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία με τιμή HIV-1 RNA πλάσματος > 5.000 αντίγραφα/ml στην αρχική τιμή, χορηγήθηκε Viramune 400 mg μία φορά ημερησίως, Viramune 200 mg δύο φορές την ημέρα, efavirenz 600 mg μία φορά ημερησίως, ή Viramune (400 mg) και efavirenz (800 mg) μία φορά ημερησίως, μαζί με stavudine και lamivudine για 48 εβδομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο, αποτυχία θεραπείας, καθορίστηκε ως λιγότερο από 1 log₁₀ μείωση στο HIV-1 RNA πλάσματος στις πρώτες 12 εβδομάδες, ή δύο διαδοχικές μετρήσεις περισσότερων από 50 αντιγράφων/ml από την εβδομάδα 24 και έπειτα ή εξέλιξη της ασθένειας.

Μέση ηλικία ήταν τα 34 έτη και περίπου το 64% ήταν ασθενείς γένους αρσενικού, μέση περιεκτικότητα σε κύτταρα CD4⁺ ήταν 170 και 190 κύτταρα ανά mm³ στην ομάδα που λάμβανε Viramune δύο φορές την ημέρα και στην ομάδα της efavirenz αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά και στα χαρακτηριστικά αρχικής κατάστασης ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας.

Η προκαθορισμένη κύρια σύγκριση αποτελεσματικότητας ήταν μεταξύ των ομάδων θεραπείας του Viramune δύο φορές την ημέρα και της efavirenz.

Η αγωγή με nevirapine δύο φορές την ημέρα και η αγωγή με efavirenz δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές ($p = 0.091$) σε σχέση με την αποτελεσματικότητα, όπως μετρήθηκε από την αποτυχία θεραπείας, ή οποιαδήποτε συνιστώσα της αποτυχίας θεραπείας συμπεριλαμβανομένης της ιολογικής αποτυχίας.

Η ταυτόχρονη χρήση της nevirapine (400 mg) και της efavirenz (800 mg) συσχετίστηκε με την υψηλότερη συχνότητα κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών και το υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας θεραπείας (53.1%). Καθώς η αγωγή με nevirapine και efavirenz δεν είχε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα και προκάλεσε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το κάθε φαρμακευτικό προϊόν ξεχωριστά, η αγωγή δεν συνιστάται.

Είκοσι τις εκατό των ασθενών που έλαβαν nevirapine δύο φορές την ημέρα και 18% των ασθενών που έλαβαν efavirenz είχαν τουλάχιστον ένα κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν βαθμού 3 ή 4. Η κλινική ηπατίτιδα που αναφέρθηκε ως κλινικό ανεπιθύμητο συμβάν εμφανίστηκε σε 10 (2.6%) και 2 (0.5%) ασθενείς στην ομάδα της nevirapine δύο φορές την ημέρα και στην ομάδα της efavirenz αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον μία βαθμού 3 ή βαθμού 4 εργαστηριακή τοξικότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ ήταν 8.3% για τη nevirapine δύο φορές την ημέρα και 4.5% για την efavirenz. Από τους ασθενείς με εργαστηριακή τοξικότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ βαθμού 3 ή 4, το ποσοστό το οποίο είχε επίσης λοίμωξη με ιό ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C ήταν 6.7 % και 20.0 % στην ομάδα της nevirapine δύο φορές την ημέρα, και 5.6 % και 11.1 % στην ομάδα της efavirenz.

Μελέτη παρακολούθησης τριών ετών 2NN

Αυτή είναι μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη οποία συγκρίνει την τριετή αντιϊκή αποτελεσματικότητα του Viramune και της efavirenz σε συνδυασμό με stavudine και lamivudine σε ασθενείς της μελέτης 2NN από την εβδομάδα 49 έως την εβδομάδα 144. Σε ασθενείς οι οποίοι

συμμετείχαν στη μελέτη 2NN και ήταν ακόμα υπό ενεργή παρακολούθηση την εβδομάδα 48 όταν η μελέτη έκλεισε και λάμβαναν ακόμα αγωγή στην κλινική της μελέτης, ζητήθηκε να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη. Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης (ποσοστό ασθενών με αποτυχία θεραπείας) και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης, καθώς και η βασική θεραπεία ήταν όμοια με την αρχική μελέτη 2NN.

Σε αυτή τη μελέτη τεκμηριώθηκε μια διαρκής απόκριση στο Viramune για τουλάχιστον τρία χρόνια, και επιδείχθηκε ισοδυναμία εντός εύρους 10% μεταξύ του Viramune 200 mg δύο φορές την ημέρα και της efavirenz σε σχέση με την αποτυχία θεραπείας. Τόσο το κύριο ($p = 0.92$) όσο και το δευτερεύον τελικό σημείο δεν έδειξαν στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ της efavirenz και του Viramune 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Μελέτες σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία

Μελέτη NEFA

Η μελέτη NEFA είναι μια ελεγχόμενη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία εκτίμησε τις θεραπευτικές επιλογές ασθενών οι οποίοι αλλάζουν αγωγή από θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε αναστολέα πρωτεάσης (PI) με μη ανιχνεύσιμο φορτίο σε Viramune ή efavirenz ή abacavir. Στη μελέτη καθορίστηκαν τυχαία 460 ενήλικες οι οποίοι ελάμβαναν δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και τουλάχιστον ένα αναστολέα πρωτεάσης και των οποίων τα επίπεδα πλάσματος HIV-1 RNA ήταν μικρότερα από 200 c/ml, για τουλάχιστον τους προηγούμενους έξι μήνες, ώστε να αλλάξουν αγωγή από τον αναστολέα πρωτεάσης σε Viramune (155 ασθενείς), efavirenz (156), ή abacavir (149).

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν ο θάνατος, η εξέλιξη στο σύνδρομο της επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας ή η αύξηση των επιπέδων του HIV-1 RNA σε 200 αντίγραφα ή περισσότερο ανά χιλιοστόγραμμα.

Στους 12 μήνες, οι υπολογισμοί Kaplan–Meier της πιθανότητας επίτευξης του τελικού σημείου ήταν 10 % στην ομάδα του Viramune, 6 % στην ομάδα της efavirenz, και 13 τοις εκατό στην ομάδα της abacavir ($P = 0.10$ σύμφωνα με την ανάλυση πρόθεσης θεραπείας).

Η συνολική εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικά χαμηλότερη (61 ασθενείς ή 41%) στην ομάδα της abacavir από ότι στην ομάδα της nevirapine (83 ασθενείς ή 54%) ή στην ομάδα της efavirenz (89 ασθενείς ή 57%). Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της abacavir (9 ασθενείς ή 6%) από ότι στην ομάδα της nevirapine (26 ασθενείς ή 17%) ή στην ομάδα της efavirenz (27 ασθενείς ή 17%) διέκοψαν το φαρμακευτικό προϊόν λόγω ανεπιθυμητών συμβάντων.

Περιγεννητική Μετάδοση

Πολυάριθμες μελέτες έχουν διεξαχθεί εξετάζοντας τη χρήση του Viramune σε σχέση με την περιγεννητική μετάδοση, με κυρίως αξιοσημείωτη την HIVNET 012. Αυτή η μελέτη έδειξε μια σημαντική μείωση στη μετάδοση χρησιμοποιώντας μία δόση nevirapine (13,1% ($n = 310$) στην ομάδα που έλαβε Viramune, έναντι 25,1% ($n = 308$) στην ομάδα που έλαβε ένα ιδιαίτερα σύντομο σχήμα ζιδοβουδίνης από του στόματος ($p = 0,00063$)). Η μονοθεραπεία με Viramune έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της ανοχής σε NNRTI. Μία δόση nevirapine σε μητέρες ή βρέφη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα αν μια θεραπευτική αγωγή για τον HIV με nevirapine αργότερα χορηγηθεί εντός 6 μηνών ή και λιγότερο σε αυτούς τους ασθενείς. Συνδυασμός άλλων αντιρετροϊκών με μία δόση nevirapine μειώνει την εμφάνιση ανοχής στη nevirapine. Σε περίπτωση που άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι προσβάσιμα, η αγωγή με μία δόση Viramune θα πρέπει να συνδυαστεί με επιπλέον αποτελεσματικά αντιρετροϊκά φάρμακα (όπως συνιστάται σε διεθνώς αναγνωρισμένες οδηγίες).

Η κλινική σχέση αυτών των στοιχείων για τους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς δεν έχει επιβεβαιωθεί. Επιπλέον, σε περίπτωση που το Viramune χρησιμοποιείται σαν μία δόση για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HIV-1 λοίμωξης, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σε μητέρα και παιδί δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα από μία ανάλυση 48 εβδομάδων της μελέτης BI 1100.1368 που διεξήχθη στη Νότια Αφρική επιβεβαίωσαν ότι οι δόσεις των 4/7 mg/kg και 150 mg/m² στις ομάδες που λάμβαναν nevirapine ήταν καλώς ανεκτές και αποτελεσματικές στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία κατά το παρελθόν. Μια αξιοσημείωτη βελτίωση στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων παρατηρήθηκε κατά την Εβδομάδα 48 και για τις δύο ομάδες. Επίσης, και τα δύο δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στο να μειώσουν το ιικό φορτίο. Σε αυτή τη μελέτη των 48 εβδομάδων δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενα ευρήματα ασφαλείας σε οποιαδήποτε δοσολογική ομάδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Έχει αποδειχθεί ότι τα δισκία και το πόσιμο εναιώρημα Viramune έχουν συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα και μπορεί να χρησιμοποιείται το ένα αντί του άλλου σε δόσεις έως και 200 mg.

Απορρόφηση: Η nevirapine απορροφάται εύκολα (> 90%) μετά χορήγηση από το στόμα σε υγιείς εθελοντές και σε ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε 12 υγιείς εθελοντές μετά μια απλή δόση ήταν $93 \pm 9\%$ (μέση SD) για δισκίο των 50 mg και $91 \pm 8\%$ για διάλυμα από το στόμα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της nevirapine $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ (7,5 μM) παρατηρήθηκε σε 4 ώρες μετά μία εφάπαξ δόση 200 mg. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η μέγιστη συγκέντρωση της nevirapine εμφανίζεται να αυξάνει γραμμικά σε ένα εύρος δόσεων 200-400 mg/ημέρα. Βιβλιογραφικά στοιχεία από 20 ασθενείς με HIV λοίμωξη αναφέρουν στην σταθερή κατάσταση ως $C_{\max}$ τα 5.74 μg/ml (5.00-7.44) και $C_{\min}$ τα 3.73 μg/ml (3.20-5.08) με AUC 109.0 h*μg/ml (96.0-143.5) σε ασθενείς που ελάμβαναν 200 mg νεβιραπίνη bid. Άλλα δημοσιευμένα στοιχεία υποστηρίζουν αυτά τα συμπεράσματα. Η μακράς διάρκειας δραστηριότητα φαίνεται να είναι περισσότερο πιθανή σε ασθενείς στους οποίους τα χαμηλά επίπεδα της νεβιραπίνης είναι πάνω από 3.5 μg/ml.

Κατανομή: Η nevirapine είναι λιπόφιλο μόριο και ουσιαστικά μη ιονιζόμενη σε φυσιολογικό pH. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς ενήλικες, ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}) της nevirapine ήταν $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, υποδεικνύοντας ότι η nevirapine κατανέμεται ευρέως στον ανθρώπινο οργανισμό. Η nevirapine διέρχεται εύκολα τον πλακούντα και ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα. Η nevirapine συνδέεται περίπου 60% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 1-10 μg/ml. Οι συγκεντρώσεις της nevirapine στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ανθρώπου ($n = 6$) ήταν 45% ($\pm 5\%$) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, αυτή η αναλογία είναι περίπου ίση με το μη συνδεδεμένο κλάσμα στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή: *In vivo* μελέτες σε ανθρώπους και *in vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου έχουν δείξει ότι η nevirapine βιομετατρέπεται εκτεταμένα μέσω (οξειδωτικού) μεταβολισμού από το κυτόχρωμα P450 σε αρκετούς υδροξυλιωμένους μεταβολίτες. *In vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου υποδεικνύουν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός της nevirapine γίνεται κυρίως μέσω ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, από την οικογένεια CYP3A, αν και άλλα ισοένζυμα μπορεί να έχουν κάποιο δευτερεύοντα ρόλο. Σε μια μελέτη διατήρησης ισορροπίας μάζας / απέκκρισης σε οκτώ υγιείς εθελοντές με σταθεροποιημένα επίπεδα σε δοσολογία 200 mg δύο φορές την ημέρα ακολουθούμενη από εφάπαξ δόση 50 mg του ¹⁴C-nevirapine περίπου $91,4 \pm 10,5\%$ της ραδιοσημασμένης δόσης ανιχνεύθηκε, με τα ούρα ($81,3 \pm 11,1\%$) να αντιπροσωπεύουν τη κύρια οδό απέκκρισης συγκρινόμενη με εκείνη των κοπράνων ($10,1 \pm 1,5\%$). Ποσοστό μεγαλύτερο του 80% της ραδιενέργειας στα ούρα προήλθε από σύμπλοκα γλυκουρονιδίων των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Έτσι ο μεταβολισμός από το κυτόχρωμα P450, η σύζευξη με γλυκουρονίδια και η νεφρική απέκκριση μέσω των συνδεδεμένων με γλυκουρονίδια μεταβολιτών, αντιπροσωπεύουν την κύρια οδό βιομετασχηματισμού και αποβολής της nevirapine στον άνθρωπο. Μόνο ένα μικρό μέρος (< 5%) της ραδιενέργειας στα ούρα (τα οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 3% της ολικής δόσης) προήρχετο από το αρχικό φάρμακο ως εκ τούτου, η νεφρική απέκκριση παίζει μικρό ρόλο στην απομάκρυνση του αρχικού (μητρικού) φαρμάκου.

Η nevirapine έχει δείχθει ότι είναι επαγωγέας των μεταβολικών ενζύμων του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Η φαρμακοκινητική της αυτοεπαγωγής χαρακτηρίζεται από μια κατά προσέγγιση αύξηση 1,5

έως 2 φορές στη φαινόμενη κάθαρση της nevirapine (από το στόμα) καθώς η αγωγή συνεχίζεται από μία εφ'άπαξ δόση σε δοσολογία διάρκειας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων με 200-400 mg/ημέρα. Η αυτοεπαγωγή επίσης έχει ως αποτέλεσμα μια αντίστοιχη μείωση της τελικής φάσης του χρόνου ημιζωής της nevirapine στο πλάσμα από περίπου 45 ώρες (εφάπαξ δόση) σε περίπου 25-30 ώρες μετά πολλαπλές δόσεις 200-400 mg/ημέρα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική μιας δόσεως nevirapine συγκρίθηκε σε 23 ασθενείς με ήπια ($50 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 80 \text{ ml/min}$), μέτρια ($30 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 50 \text{ ml/min}$) ή βαρεία νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 30 \text{ ml/min}$), νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η οποία χρήζει αιμοδιάλυσης και 8 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} > 80 \text{ ml/min}$). Η νεφρική ανεπάρκεια (ήπια, μέτρια και σοβαρή) είχε ως αποτέλεσμα τη μη σημαντική αλλαγή της φαρμακοκινητικής της nevirapine. Εν τούτοις, ασθενείς με ESRD, που χρειάζονται αιμοδιάλυση υπέδειξαν μείωση κατά 43,5% της AUC του nevirapine κατόπιν περιόδου έκθεσης μίας εβδομάδας. Υπήρξε, επίσης, άθροιση στο πλάσμα των υδροξυ – μεταβολιτών της nevirapine. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι συμπληρώνοντας τη θεραπεία Viramune με μία επιπρόσθετη δόση των 200 mg Viramune μετά από κάθε θεραπεία αιμοδιάλυσης θα βοηθούσε στην αντιστάθμιση της επίδρασης της αιμοδιάλυσης στην κάθαρση της nevirapine. Διαφορετικά, σε ασθενείς με $\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \geq 20 \text{ ml/min}$ δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας του Viramune).

Ηπατική δυσλειτουργία: Διεξήχθη μία μελέτη σταθερής κατάστασης που συγκρίνονταν 46 ασθενείς με:

ήπια ($n = 17$, Βαθμολογία κατά Ishak 1-2),

μέτρια ($n = 20$, Βαθμολογία κατά Ishak 3-4),

ή σοβαρή ($n = 9$, Βαθμολογία κατά Ishak 5-6, Child-Pugh A στους 8 ασθενείς, και για έναν ασθενή η βαθμολογία κατά Child-Pugh δεν ήταν εφαρμόσιμη)

ηπατική ίνωση ως μέτρο της ηπατικής ανεπάρκειας.

Οι ασθενείς που εξετάστηκαν ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε Viramune 200 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν τη λήψη του φαρμακοκινητικού δείγματος, με μέση διάρκεια αγωγής 3,4 έτη. Σε αυτή τη μελέτη, η πολλαπλή δόση της φαρμακοκινητικής διάθεσης της νεβιραπίνης και οι 5 μεταβολίτες οξειδωσης δεν μεταβλήθηκαν.

Ωστόσο, περίπου 15% αυτών των ασθενών με ηπατική ίνωση είχαν ελάχιστα επίπεδα νεβιραπίνης σε συγκεντρώσεις πάνω από 9.000 ng/ml (2 φορές το σύνηθες μέσο ελάχιστο επίπεδο). Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση τοξικότητας προκαλούμενης από το φαρμακευτικό προϊόν.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με τη χορήγηση μιας δόσης 200 mg νεβιραπίνης σε αρνητικούς HIV ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A, $n = 6$; Child-Pugh B, $n = 4$), μία σημαντική αύξηση στην AUC της νεβιραπίνης παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή με Child-Pugh B με ασκίτη υποδεικνύοντας ότι ασθενείς με ηπατική λειτουργία που επιδεινώνεται και ασκίτη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο συσσώρευσης της νεβιραπίνης στην συστηματική κυκλοφορία. Επειδή η νεβιραπίνη προάγει η ίδια το μεταβολισμό της με την πολλαπλή χορήγησή της, αυτή η μελέτη μιας δόσης μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στην φαρμακοκινητική των πολλαπλών δόσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο και ηλικιωμένοι

Στην πολυεθνική μελέτη 2NN, σε πληθυσμό 1.077 ασθενών διεξήχθη φαρμακοκινητική υπομελέτη στην οποία περιλαμβάνονταν 391 γυναίκες. Οι γυναίκες ασθενείς έδειξαν 13.8% χαμηλότερη κάθαρση της νεβιραπίνης από ότι οι άντρες ασθενείς. Η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σχετική. Εφόσον, ούτε το σωματικό βάρος ή ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) είχαν επιρροή στην κάθαρση της νεβιραπίνης, η επίδραση του φύλου δεν μπορεί να εξηγηθεί από το μέγεθος του σώματος. Η φαρμακοκινητική της nevirapine σε ενήλικες με λοίμωξη HIV-1 δε φαίνεται να μεταβάλλεται με την ηλικία (εύρος 19-68 έτη) ή τη φυλή (μαύρη, ισπανική ή καυκάσια). Το nevirapine δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που αφορούν την νεβιραπίνη έχουν εξαχθεί από δύο κύριες πηγές: μία παιδιατρική μελέτη 48 εβδομάδων στην Νότια Αφρική (BI 1100.1368) που περιελάμβανε 123 HIV-1 θετικούς ασθενείς, χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκά, ηλικίας από 3 μηνών έως 16 ετών· και μία συγκεντρωτική ανάλυση πέντε πρωτοκόλλων Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) που περιελάμβαναν 495 ασθενείς ηλικίας από 14 ημερών έως 19 ετών.

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε 33 ασθενείς (με εύρος ηλικίας 0.77-13.7 έτη) στην ομάδα διεξοδικής δειγματοληψίας έδειξαν ότι η κάθαρση της νεβιραπίνης αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας με τρόπο σύμφωνο με την αύξηση της επιφάνειας σώματος. Η δόση των 150 mg/m² της νεβιραπίνης BID (μετά από την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων με 150 mg/m² QD) εμφάνισε γεωμετρικό μέσο ή μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις νεβιραπίνης μεταξύ 4-6 μg/ ml (όπως στοχεύτηκε με βάση τα στοιχεία των ενηλίκων). Επιπρόσθετα, οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο μεθόδων.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των πρωτοκόλλων 245, 356, 366, 377 και 403 των Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) επέτρεψε εκτιμήσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 μηνών (n = 17) που είχαν εγγραφεί σε αυτές τις μελέτες PACTG. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της νεβιραπίνης που παρατηρήθηκαν ήταν μεταξύ του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες και του υπολοίπου παιδιατρικού πληθυσμού, αλλά παρουσίαζαν μεγαλύτερες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών, κυρίως όταν βρίσκονταν σε ηλικία 2 μηνών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, εκτός από τους κινδύνους που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Σε μελέτες καρκινογένεσης, βρέθηκε ότι η nevirapine προκαλεί όγκους του ήπατος σε μύες και σε επίμυες. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται πιθανότατα με την ισχυρή επαγωγή ηπατικών ενζύμων από τη nevirapine και όχι με γονοτοξικό τρόπο δράσης της.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καρβομερές
Υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)
Υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216)
Σορβιτόλη
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80
Υδροξείδιο του νατρίου
Απεσταγμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα του.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά αποτελούμενο από δύο κομμάτια (εξωτερικό μέρος λευκό πολυαιθυλένιο, εσωτερικό μέρος πολυαιθυλένιο) με κάλυμμα πολυαιθυλενίου. Κάθε φιάλη περιέχει 240 ml πόσιμου εναιωρήματος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Οδηγίες για τη χορήγηση:

Το πόσιμο εναιώρημα Viramune πρέπει να ανακινείται ελαφρά πριν από τη χορήγηση. Οι απαιτούμενες ποσότητες της δόσης πρέπει να μετρηθούν χρησιμοποιώντας σύριγγα χορηγήσεως. Το πόσιμο εναιώρημα Viramune πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα του.

Απόρριψη:

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Δεκεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 400 mg nevirapine (ως άνυδρη)

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 400 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κίτρινα, οβαλ, αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι περίπου 9.3×19.1 mm, με ανάγλυφο το V04 στη μία πλευρά και το σύμβολο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης δε θα πρέπει να διχοτομείται.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Viramune ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή των εφήβων και παιδιών τριών ετών και άνω και ικανά να καταπίνουν δισκία (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν είναι κατάλληλα για την αρχική φάση των 14 ημερών για ασθενείς που ξεκινούν nevirapine. Πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλες μορφές nevirapine, όπως δισκία άμεσης αποδέσμευσης ή πόσιμο εναιώρημα (βλ. παράγραφο 4.2).

Το μεγαλύτερο μέρος της εμπειρίας κατά τη χορήγηση του Viramune είναι σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Η επιλογή της επακόλουθης αγωγής μετά το Viramune θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εμπειρία και στον έλεγχο ανθεκτικότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Viramune θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπευτική αγωγή της HIV λοίμωξης.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δοσολογία για το Viramune για ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με nevirapine είναι ένα δισκίο άμεσης αποδέσμευσης των 200 mg ημερησίως για τις πρώτες 14 ημέρες (αυτή η αρχική περίοδος θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται επειδή έχει βρεθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εξανθήματος) ακολουθούμενη από ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Ασθενείς που βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε δοσολογικό σχήμα με Viramune άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα:

Ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε δοσολογικό σχήμα με Viramune άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες μπορούν να αλλάξουν σε Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με αντιρετροϊκούς παράγοντες χωρίς την αρχική περίοδο με Viramune άμεσης αποδέσμευσης.

Το Viramune πρέπει να συνδυάζεται με τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκούς παράγοντες. Για συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία, οι συνιστώμενες δόσεις των παρασκευαστών πρέπει να ακολουθούνται.

Εάν διαπιστωθεί ότι μια δόση δεν έχει ληφθεί εντός 12 ωρών από την προγραμματισμένη χορήγηση, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που χάθηκε το συντομότερο δυνατόν. Εάν μια δόση χάθηκε και έχει παρέλθει χρόνος άνω των 12 ωρών, ο ασθενής πρέπει να λάβει μόνο την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά τριών ετών και μεγαλύτερα και έφηβοι

Σύμφωνα με τις παιδιατρικές δοσολογικές συστάσεις το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 400 mg μπορεί επίσης να ληφθεί από παιδιά, ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα το ενηλίκων, εάν

- είναι ηλικίας ≥ 8 ετών και βάρους 43.8 kg ή περισσότερο ή
- είναι ηλικίας < 8 ετών και βάρους 25 kg ή περισσότερο ή
- έχουν επιφάνεια σώματος 1.17 m^2 ή μεγαλύτερη σύμφωνα με τον τύπο του Mosteller

Παιδιά ηλικίας κάτω των τριών ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Για ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών και για όλες τις άλλες ηλικιακές, βάρους και BSA ομάδες, είναι διαθέσιμη η φαρμακοτεχνική μορφή από του στόματος πόσιμου εναιωρήματος άμεσης αποδέσμευσης (παρακαλούμε δείτε την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος).

Οδηγίες χειρισμού δοσολογίας

Η συνολική ημερήσια δόση σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg για οποιονδήποτε ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται για την ανάγκη λήψης Viramune κάθε μέρα όπως τους έχει συνταγογραφηθεί.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν εξάνθημα κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών με 200 mg/ημέρα, δεν πρέπει να αρχίσουν αγωγή με Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έως ότου να υποχωρήσει το εξάνθημα. Το μεμονωμένο εξάνθημα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.4). Το αρχικό δοσολογικό σχήμα των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης Viramune 200 mg μία φορά την ημέρα δε θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής.

Ασθενείς που διακόπτουν τη λήψη nevirapine περισσότερο από 7 ημέρες πρέπει να αρχίσουν ξανά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ακολουθώντας την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων του Viramune άμεσης αποδέσμευσης.

Υπάρχουν τοξικές παρενέργειες, που απαιτούν διακοπή της θεραπείας με Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Η nevirapine δεν έχει ειδικά μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους απαιτείται αιμοκάθαρση προτείνεται μια επιπλέον δόση 200 mg nevirapine άμεσης αποδέσμευσης μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς με $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, βλ. παράγραφο 5.2. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνιστάται οι ασθενείς, μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης, να λαμβάνουν μια πρόσθετη δόση πόσιμου εναιωρήματος ή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης Viramune που αντιπροσωπεύει το 50% της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης πόσιμου εναιωρήματος ή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης Viramune η οποία θα βοηθούσε να αντισταθμίσει τις επιδράσεις της αιμοκάθαρσης στην κάθαρση της nevirapine. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να χρησιμοποιείται το Viramune.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η nevirapine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να χρησιμοποιείται το Viramune.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ένα υγρό, να μη θρυμματίζονται ή μασώνται. Το Viramune μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς στους οποίους επιβλήθηκε η οριστική διακοπή λόγω σοβαρού εξανθήματος ή εξανθήματος που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή κλινικής ηπατίτιδας, εξαιτίας της nevirapine.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή επίπεδα ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ προ της θεραπείας μέχρι τα αρχικά επίπεδα ASAT/ALAT (Child-Pugh C) σταθεροποιούνται < 5 ΑΦΤ.

Επαναχορήγηση σε ασθενείς, που είχαν προηγουμένως τιμές ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ κατά τη διάρκεια θεραπείας με nevirapine και είχαν επανεμφάνιση διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την επαναχορήγηση της nevirapine (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα, που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου ελαττωμένων συγκεντρώσεων πλάσματος και μειωμένης κλινικής αποτελεσματικότητας της nevirapine (βλ. παράγραφο 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Viramune θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Viramune δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το μόνο ενεργό αντιρετροϊκό, ως μονοθεραπεία οποιοδήποτε αντιρετροϊκό έχει δείξει να προκαλεί ανοχή.

Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας με nevirapine είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση των ασθενών προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα η πιθανή εμφάνιση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή δερματικών αντιδράσεων (περιλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN)) και βαριάς ηπατίτιδας/ηπατικής ανεπάρκειας. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ηπατικών και δερματικών αντιδράσεων είναι στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας. Εν τούτοις, ο κίνδυνος οποιουδήποτε ηπατικού συμβάντος εξακολουθεί μετά από αυτή την περίοδο και θα πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση ανά συχνά διαστήματα. Το θηλυκό γένος και ο υψηλός αριθμός CD4+ κυττάρων (> 250 κύτταρα/ mm^3 σε ενήλικες γυναίκες και > 400 κύτταρα/ mm^3 σε ενήλικες άνδρες), κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν ο ασθενής έχει ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, δηλαδή συγκέντρωση ≥ 50 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη της nevirapine. Εφόσον σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες κυρίως με ασθενείς με ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, η nevirapine δε θα πρέπει να ξεκινά σε ενήλικες γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων μεγαλύτερο από 250 κύτταρα/ mm^3 ή σε ενήλικες άνδρες με αριθμό CD4+ κυττάρων μεγαλύτερο από 400 κύτταρα/ mm^3 , που έχουν ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος, εκτός εάν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ηπατική βλάβη έχει εξελιχθεί παρά τη διακοπή της αγωγής. Ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, σοβαρή δερματική αντίδραση ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας πρέπει να διακόψουν τη nevirapine και να αναζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση. Η nevirapine δεν πρέπει να επαναχορηγείται, μετά από σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η δοσολογία θα πρέπει να ακολουθείται αυστηρά, ιδιαίτερα κατά την εισαγωγική περίοδο των 14 πρώτων ημερών (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων περιπτώσεων που οδήγησαν στο θάνατο, έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν nevirapine κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων θεραπείας. Αυτές περιελάμβαναν περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και αντιδράσεων υπερευαισθησίας χαρακτηριζόμενες από εξάνθημα, γενικά συμπτώματα και σπλαχνική συμμετοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά εάν εμφανίζουν μεμονωμένο εξάνθημα. Η nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα (όπως πυρετός, δερματικές φυσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυϊκός ή αρθρικούς πόνους, ή γενικευμένη κακουχία), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ή της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Η nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά σε κάθε ασθενή που εμφανίζει αντίδραση υπερευαισθησίας (που χαρακτηρίζεται από εξάνθημα μαζί με γενικά συμπτώματα καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία), βλ. παράγραφο 4.4.

Η χορήγηση του nevirapine σε δόσεις μεγαλύτερες αυτών που συνιστώνται μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα και βαρύτητα των δερματικών αντιδράσεων, όπως του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομυόλυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση του nevirapine.

Η ταυτόχρονη χρήση prednisone (40 mg/ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης του Viramune άμεσης αποδέσμευσης) δεν απεδείχθη ότι μειώνει την συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος που συνδέεται με τη χορήγηση της nevirapine και μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και της βαρύτητας του εξανθήματος κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας με nevirapine.

Έχουν αναγνωρισθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, τέτοιοι είναι: η αδυναμία παρακολούθησης του αρχικού δοσολογικού σχήματος των 200 mg ημερησίως κατά την αρχική περίοδο θεραπείας και η μεγάλη καθυστέρηση μεταξύ της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και της αναζήτησης ιατρικής συμβουλής. Οι γυναίκες φαίνονται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο από τους άνδρες για εμφάνιση εξανθήματος, είτε λαμβάνουν nevirapine είτε λαμβάνουν μία θεραπεία που δεν περιλαμβάνει nevirapine.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μία κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της nevirapine είναι το εξάνθημα. Θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να ενημερώνουν ταχέως τον γιατρό τους μετά την εμφάνιση οποιουδήποτε εξανθήματος και να αποφεύγουν την καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της ιατρικής εξέτασης. Η πλειοψηφία των εξανθημάτων που σχετίζονται με τη χορήγηση nevirapine εμφανίζονται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος για πιθανή εμφάνιση εξανθήματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να αρχίζουν το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έως ότου οποιοδήποτε εξάνθημα που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου των 14 ημερών του Viramune άμεσης αποδέσμευσης αποδράμει. Το δοσολογικό σχήμα των 200 mg μία φορά την ημέρα του Viramune άμεσης αποδέσμευσης δε θα πρέπει να συνεχισθεί περισσότερο από 28 ημέρες, χρονικό σημείο κατά το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θεραπεία, λόγω του πιθανού κινδύνου μειωμένης έκθεσης και αντοχής.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει σοβαρού βαθμού εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, δερματικές φυσαλίδες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, μυαλγίες ή αρθραλγίες ή γενικευμένη κακουχία θα πρέπει να διακόψει το φαρμακευτικό προϊόν και να ζητήσει αμέσως ιατρική εκτίμηση. Σε αυτούς τους ασθενείς η nevirapine δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί.

Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν ένα ύποπτο σε σχέση με την nevirapine εξάνθημα, θα πρέπει να υποβληθούν σε λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος. Ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές αυξήσεις (ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ) θα πρέπει να διακόψουν μόνιμα την nevirapine.

Αν παρουσιασθεί αντίδραση υπερευαισθησίας, χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα που συνοδεύεται από γενικότερα συμπτώματα όπως πυρετός, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία, η nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά και να μην επαναχορηγηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατικές αντιδράσεις

Βαρεία και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανοντας την κεραυνοβόλο θανατηφόρο ηπατίτιδα έχει συμβεί σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε nevirapine. Οι πρώτες 18 εβδομάδες της θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος η οποία απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση. Ο κίνδυνος ηπατικών αντιδράσεων είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας. Εν τούτοις ο κίνδυνος παραμένει και μετά από αυτήν την περίοδο και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται σε συχνά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχει παρατηρηθεί ραβδομυόλυση σε ασθενείς με δερματικές και/ή ηπατικές αντιδράσεις συσχετιζόμενες με τη χρήση της nevirapine.

Αυξημένα επίπεδα ASAT ή ALAT ≥ 2.5 ΑΦΤ και/ή συνλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας γενικότερα, περιλαμβανομένων των σχημάτων που περιέχουν nevirapine.

Το θηλυκό γένος και ο υψηλότερος αριθμός CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ηπατικές ενέργειες. Σε μια αναδρομική συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων

κλινικών μελετών με Viramune δισκία άμεσης αποδέσμευσης, γυναίκες είχαν τριπλάσιο κίνδυνο από τους άνδρες για συμπτωματικές, συχνά σχετιζόμενες με εξάνθημα, ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (5.8% έναντι 2.2%) και ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν και των δύο φύλων με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος με υψηλότερο αριθμό CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με nevirapine βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο για συμπτωματικές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη nevirapine. Κυρίως ασθενείς με υικό φορτίο HIV-1 πλάσματος 50 αντίγραφα/ml ή υψηλότερο, γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων > 250 κύτταρα/mm³ είχαν 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο συμπτωματικών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών εν συγκρίσει με γυναίκες με αριθμό CD4+ κυττάρων < 250 κύτταρα/mm³ (11.0% έναντι 0.9%). Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε άνδρες με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος και αριθμό CD4+ κυττάρων > 400 κύτταρα/mm³ (6.3% έναντι 1.2% για άνδρες με αριθμό CD4+ κυττάρων < 400 κύτταρα/mm³). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας με βάση τον αριθμό των CD4+ κυττάρων δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο (δηλαδή < 50 αντίγραφα/ml) υικό φορτίο πλάσματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι ηπατικές αντιδράσεις αποτελούν σοβαρή τοξική επίδραση της nevirapine και γι' αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων. Θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η εμφάνιση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ηπατίτιδα θα πρέπει να τους οδηγήσει στη διακοπή της nevirapine και στην άμεση αναζήτηση ιατρικής εκτίμησης, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει ελέγχους των ηπατικών λειτουργιών.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Κλινικές χημικές δοκιμές, οι οποίες περιλαμβάνουν εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της αγωγής με nevirapine και σε κατάλληλα διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας με τη χορήγηση nevirapine, ορισμένες στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έχουν περιγραφεί συχνά και δεν αποτελούν απαραίτητα αντένδειξη για τη χρήση της nevirapine. Ασυμπτωματικές αυξήσεις της γGT δεν αποτελούν αντένδειξη για τη συνέχιση της θεραπείας.

Παρακολούθηση των ηπατικών εξετάσεων θα πρέπει να γίνεται κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας, τον 3^ο μήνα και μετά ανά τακτά διαστήματα. Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατίτιδα και/ή υπερευαισθησία.

Για ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε δοσολογικό σχήμα με Viramune άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως και αλλάζουν σε Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως δεν υπάρχει ανάγκη μεταβολής στο πρόγραμμα παρακολούθησής τους.

Εάν η ASAT ή η ALAT είναι ≥ 2.5 ΑΦΤ πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τότε οι ηπατικές εξετάσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά κατά τη διάρκεια τακτικών επισκέψεων στην κλινική. Η nevirapine δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ASAT ή ALAT > 5 ΑΦΤ προ θεραπείας μέχρι οι αρχικές τιμές ASAT/ALAT σταθεροποιηθούν < 5 ΑΦΤ (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ιατροί και ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για πρόδρομα σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, όπως ανορεξία, ναυτία, ίκτερο, χολερυθρινουρία, αχολικά κόπρανα, ηπατομεγαλία ή ευαισθησία στο ήπαρ. Οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν οδηγίες για αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν παρουσιαστούν τα ανωτέρω.

Εάν η ASAT ή η ALAT αυξηθεί > 5 ΑΦΤ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η nevirapine θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Εάν ASAT και ALAT επιστρέψουν στις αρχικές τιμές και εάν ο ασθενής δεν είχε κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας, εξανθήματος, γενικά συμπτώματα ή άλλα ευρήματα ενδεικτικά οργανικής δυσλειτουργίας, είναι πιθανόν κατά περίπτωση να επαναχορηγηθεί nevirapine με το εισαγωγικό δοσολογικό σχήμα ενός δισκίου άμεσης αποδέσμευσης Viramune των 200 mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες ακολουθούμενο από ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune των 400 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται πιο συχνή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Εάν επανεμφανισθούν διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, η nevirapine θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν επισυμβεί κλινική ηπατίτιδα που χαρακτηρίζεται από ανορεξία, ναυτία, έμετο, ίκτερο ΚΑΙ εργαστηριακά ευρήματα (όπως μέτριες ή βαριές διαταραχές των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (εκτός της γGT)), η nevirapine πρέπει να διακοπεί οριστικά. Το Viramune δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε μόνιμη διακοπή λόγω κλινικής ηπατίτιδας από nevirapine.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Viramune δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί για ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές παθήσεις. Το Viramune αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C, βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι θα πρέπει να επιδεικνύεται αυξημένη προσοχή όταν η nevirapine χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B). Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για βαριές και δυνητικά θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε να λάβετε επίσης υπόψη τις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Εάν υπάρξει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, παροδική ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετασθεί.

Άλλες προειδοποιήσεις

Προφύλαξη μετά την Έκθεση: Έχει αναφερθεί βαριά ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας για την οποία χρειάστηκε μεταμόσχευση, σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη, που έλαβαν πολλαπλές δόσεις Viramune στα πλαίσια χημειοπροφύλαξης μετά από έκθεση (post-exposure prophylaxis –PEP), μία μη εγκεκριμένη χρήση. Η χρήση του Viramune δεν έχει αξιολογηθεί σε ειδική μελέτη για PEP, ιδιαίτερα όσον αφορά στη διάρκεια της θεραπείας και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά..

Η θεραπεία συνδυασμού με nevirapine δεν είναι μία θεραπευτική αγωγή των ασθενών που έχουν επιμολυνθεί με HIV 1· οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζουν νόσους που σχετίζονται με προχωρημένη HIV 1 λοίμωξη συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων.

Σε γυναίκες που λαμβάνουν Viramune δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης, ορμονικές μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων εκτός από το Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) αφού η nevirapine μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο, και προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV,

συστήνεται η χρήση αντισύλληψης με φράγμα (πχ. προφυλακτικά). Επίσης όταν χρησιμοποιούνται μετα – εμμηνοπαυσιακές ορμόνες το θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά την διάρκεια της χορήγησης της nevirapine, θα πρέπει να παρακολουθείται.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι:

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε κλινικές μελέτες, το Viramune έχει συσχετισθεί με μια αύξηση στην HDL-χοληστερόλη και μια γενική βελτίωση συνολικά στο ποσοστό της HDL-χοληστερόλης. Ωστόσο, απουσία συγκεκριμένων μελετών, η κλινική επίπτωση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Επιπρόσθετα, το Viramune δεν έχει δείξει να προκαλεί διαταραχές της γλυκόζης.

Οστεονέκρωση: Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος: Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδηλώνουν, ότι δε συνιστάται η συγχορήγηση rifampicin και nevirapine. Επιπροσθέτως, δε συνιστάται ο συνδυασμός με Viramune των ακόλουθων ουσιών: efavirenz, ketoconazole, etravirine, rilpivirine, elvitegravir (σε συνδυασμό με cobicistat), atazanavir (σε συνδυασμό με ritonavir), fosamprenavir (εάν δε συγχορηγείται με χαμηλή δόση ritonavir) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με zidovudine. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις zidovudine ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.

Λακτόζη: Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune περιέχουν 400 mg λακτόζης ανά μέγιστη προτεινόμενη δόση.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει την εμφάνιση καταλοίπων στα κόπρανα που μπορεί να μοιάζουν με ανέπαφα δισκία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μέχρι στιγμής, αυτό δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την θεραπευτική ανταπόκριση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα επόμενα στοιχεία συγκεντρώθηκαν με τη χρήση του Viramune δισκία άμεσης αποδέσμευσης αλλά αναμένεται να εφαρμοσθούν σε όλες τις φαρμακευτικές μορφές.

Η nevirapine είναι επαγωγέας του CYP3A και ενδεχομένως του CYP2B6, με τη μέγιστη επαγωγή να λαμβάνει χώρα εντός 2-4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας πολλαπλής δόσης.

Ουσίες που ακολουθούν αυτή τη μεταβολική οδό μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος όταν συγχωρηθούν με τη nevirapine. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το P450 όταν λαμβάνονται σε συνδυασμό με nevirapine.

Η απορρόφηση της nevirapine δεν επηρεάζεται από την τροφή, τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μορφοποιούνται με κάποιον αλκαλικό ρυθμιστικό παράγοντα.

Τα δεδομένα αλληλεπίδρασης παρουσιάζονται ως τιμή γεωμετρικού μέσου με διάστημα εμπιστοσύνης 90%. ΔΠ = Δεν Προσδιορίστηκε, ↑ = Αύξηση, ↓ = Μείωση, ↔ = Μη ύπαρξη επίδρασης

Φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ		
<i>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NRTIs)</i>		
Didanosine 100-150 mg BID	Didanosine AUC ↔ 1.08 (0.92-1.27) Didanosine C _{min} ↔ ΔΠ Didanosine C _{max} ↔ 0.98 (0.79-1.21)	Η didanosine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Emtricitabine	Η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP 450).	Το Viramune και η emtricitabine μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Abacavir	Στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε τις ισομορφές του κυτόχρωματος P450.	Το Viramune και η abacavir μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης
Lamivudine 150 mg BID	Δεν υπάρχουν μεταβολές στη φαινόμενη κάθαρση και τον όγκο κατανομής της lamivudine, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει επίδραση επαγωγής της nevirapine στην κάθαρση της lamivudine.	Η lamivudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Stavudine: 30/40 mg BID,	Stavudine AUC ↔ 0.96 (0.89-1.03) Stavudine C _{min} ↔ ΔΠ Stavudine C _{max} ↔ 0.94 (0.86-1.03) Nevirapine: σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες, τα επίπεδα της εμφανίζονται αμετάβλητα.	Η stavudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Tenofovir 300 mg QD	Τα επίπεδα πλάσματος της tenofovir παραμένουν αμετάβλητα όταν συγχωρηγείται με nevirapine. Τα επίπεδα πλάσματος της nevirapine δεν μεταβλήθηκαν κατά τη συγχωρήγηση με tenofovir.	Η tenofovir και το Viramune μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Zidovudine 100-200 mg TID	Zidovudine AUC ↓ 0.72 (0.60-0.96) Zidovudine C_{min} ΔΠ Zidovudine C_{max} ↓ 0.70 (0.49-1.04) Nevirapine: Η zidovudine δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της.	Η zidovudine και το Viramune μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η κοκκιοκυτταροπενία σχετίζεται συνήθως με zidovudine. Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα και ιδιαίτερα παιδιατρικοί ασθενείς και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις zidovudine ή ασθενείς με φτωχό απόθεμα μυελού των οστών, ειδικά αυτοί σε προχωρημένο στάδιο HIV, έχουν αυξημένο κίνδυνο κοκκιοκυτταροπενίας. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικοί δείκτες.
Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μετεγραφάσης (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	Efavirenz AUC ↓ 0.72 (0.66-0.86) Efavirenz C_{min} ↓ 0.68 (0.65-0.81) Efavirenz C_{max} ↓ 0.88 (0.77-1.01)	Η συγχωρήγηση της efavirenz και του Viramune δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4), εξαιτίας επιπρόσθετης τοξικότητας και μη οφέλους στην αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον κάθε NNRTI μεμονωμένα (για τα αποτελέσματα της μελέτης 2NN, βλ. παράγραφο 5.1 Viramune σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης).
Etravirine	Ταυτόχρονη χρήση της etravirine με nevirapine μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της etravirine στο πλάσμα και απώλεια της θεραπευτικής δράσης της etravirine.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Viramune με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Rilpivirine	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Viramune με NNRTIs δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς Πρωτεάσης (Pis)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD 400/100 mg QD	<u>Atazanavir/r 300/100 mg:</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.58 (0.48-0.71) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.28 (0.20-0.40) Atazanavir/r C _{max} ↓ 0.72 (0.60-0.86) <u>Atazanavir/r 400/100 mg</u> Atazanavir/r AUC ↓ 0.81 (0.65-1.02) Atazanavir/r C _{min} ↓ 0.41 (0.27-0.60) Atazanavir/r C _{max} ↔ 1.02 (0.85-1.24) (σε σύγκριση με 300/100 mg χωρίς nevirapine) Nevirapine AUC ↑ 1.25 (1.17-1.34) Nevirapine C _{min} ↑ 1.32 (1.22-1.43) Nevirapine C _{max} ↑ 1.17 (1.09-1.25)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση atazanavir/ritonavir και Viramune (βλ. παράγραφο 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg BID	Darunavir AUC ↑ 1.24 (0.97-1.57) Darunavir C _{min} ↔ 1.02 (0.79-1.32) Darunavir C _{max} ↑ 1.40 (1.14-1.73) Nevirapine AUC ↑ 1.27 (1.12-1.44) Nevirapine C _{min} ↑ 1.47 (1.20-1.82) Nevirapine C _{max} ↑ 1.18 (1.02-1.37)	Η darunavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Fosamprenavir 1.400 mg BID	Amprenavir AUC ↓ 0.67 (0.55-0.80) Amprenavir C _{min} ↓ 0.65 (0.49-0.85) Amprenavir C _{max} ↓ 0.75 (0.63-0.89) Nevirapine AUC ↑ 1.29 (1.19-1.40) Nevirapine C _{min} ↑ 1.34 (1.21-1.49) Nevirapine C _{max} ↑ 1.25 (1.14-1.37)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της fosamprenavir και του Viramune, εάν η fosamprenavir δεν συγχορηγείται με ritonavir (βλ. παράγραφο 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg BID	Amprenavir AUC ↔ 0.89 (0.77-1.03) Amprenavir C _{min} ↓ 0.81 (0.69-0.96) Amprenavir C _{max} ↔ 0.97 (0.85-1.10) Nevirapine AUC ↑ 1.14 (1.05-1.24) Nevirapine C _{min} ↑ 1.22 (1.10-1.35) Nevirapine C _{max} ↑ 1.13 (1.03-1.24)	Η fosamprenavir/ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Lopinavir/ritonavir (καψάκια) 400/100 mg BID	<u>Ενήλικες ασθενείς :</u> Lopinavir AUC ↓ 0.73 (0.53-0.98) Lopinavir C _{min} ↓ 0.54 (0.28-0.74) Lopinavir C _{max} ↓ 0.81 (0.62-0.95)	Συνιστάται αύξηση στη δόση της lopinavir/ritonavir σε 533/133 mg (4 καψάκια) ή 500/125 mg (5 δισκία των 100/25 mg το καθένα) δύο φορές την ημέρα με το φαγητό σε συνδυασμό με το Viramune. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Viramune όταν συγχορηγείται με lopinavir.

Lopinavir/ritonavir (πόσιμο διάλυμα) 300/75 mg/m ² BID	<u>Παιδιατρικοί ασθενείς:</u> Lopinavir AUC ↓ 0.78 (0.56-1.09) Lopinavir C _{min} ↓ 0.45 (0.25-0.82) Lopinavir C _{max} ↓ 0.86 (0.64-1.16)	Για τα παιδιά, θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης του lopinavir/ritonavir σε 300/75 mg/m ² δύο φορές την ημέρα με το φαγητό όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Viramune, ιδιαίτερα για ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία για μειωμένη ευαισθησία στο lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg BID	Ritonavir AUC ↔ 0.92 (0.79-1.07) Ritonavir C _{min} ↔ 0.93 (0.76-1.14) Ritonavir C _{max} ↔ 0.93 (0.78-1.07) Nevirapine: η συγχορήγηση του ritonavir δεν οδηγεί σε κλινικά σχετική μεταβολή στα επίπεδα πλάσματος της nevirapine.	Η ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Saquinavir/ritonavir	Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα με μαλακά καψάκια saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir δεν υποδεικνύουν καμία κλινικά σχετική σχέση μεταξύ της saquinavir σε συνδυασμό με ritonavir και της nevirapine	Η saquinavir/ritonavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID	Δεν έχει πραγματοποιηθεί εξειδικευμένη μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη φάσης Iia σε ασθενείς με λοίμωξη HIV έχουν δείξει μια κλινικά μη σημαντική μείωση της C _{min} του TPV κατά 20%.	Η tipranavir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Αναστολείς εισόδου		
Enfuvirtide	Λόγω της μεταβολικής οδού, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της enfuvirtide και της nevirapine.	Η enfuvirtide και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Maraviroc 300 mg QD	Maraviroc AUC ↔ 1.01 (0.6-1.55) Maraviroc C _{min} ΔΠ Maraviroc C _{max} ↔ 1.54 (0.94-2.52) σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες Οι συγκεντρώσεις της nevirapine δεν υπολογίστηκαν, δεν αναμένεται επίδραση.	Η maraviroc και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (ΑΝΤΙ-ΕΝΣΩΜΑΤΑΣΕΩΣ)		
Elvitegravir/ cobicistat	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η cobicistat, ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A, αναστέλλει σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα, καθώς και άλλες μεταβολικές οδούς. Συνεπώς, η συγχορήγηση θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεταβολή των επιπέδων πλάσματος της cobicistat και του Viramune.	Η συγχορήγηση του Viramune με elvitegravir σε συνδυασμό με cobicistat δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Raltegravir 400 mg BID	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Λόγω της μεταβολικής οδού του raltegravir δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Η raltegravir και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
Clarithromycin 500 mg BID	Clarithromycin AUC ↓ 0.69 (0.62-0.76) Clarithromycin C_{min} ↓ 0.44 (0.30-0.64) Clarithromycin C_{max} ↓ 0.77 (0.69-0.86) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin AUC ↑ 1.42 (1.16-1.73) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C_{min} ↔ 0 (0.68-1.49) Μεταβολίτης 14-OH clarithromycin C_{max} ↑ 1.47 (1.21-1.80) Nevirapine AUC ↑ 1.26 Nevirapine C_{min} ↑ 1.28 Nevirapine C_{max} ↑ 1.24 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Η έκθεση στην clarithromycin ήταν σημαντικά μειωμένη. Η έκθεση στον 14-OH μεταβολίτη αυξήθηκε. Λόγω του ότι ο δραστικός μεταβολίτης της clarithromycin έχει μειωμένη δραστηριότητα έναντι του ενδοκυττάριου συμπλέγματος <i>Mycobacterium avium</i> η συνολική δραστηριότητα εναντίον του παθογόνου μπορεί να μειωθεί. Θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές της clarithromycin αγωγές, όπως η azithromycin. Συνιστάται στενή παρακολούθηση για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
Rifabutin 150 ή 300 mg QD	Rifabutin AUC ↑ 1.17 (0.98-1.40) Rifabutin C_{min} ↔ 1.07 (0.84-1.37) Rifabutin C_{max} ↑ 1.28 (1.09-1.51) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin AUC ↑ 1.24 (0.84-1.84) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin C_{min} ↑ 1.22 (0.86-1.74) Μεταβολίτης 25-O-desacetyl rifabutin C_{max} ↑ 1.29 (0.98-1.68) Αναφέρθηκε μια κλινικά μη σχετική αύξηση στη φαινόμενη κάθαρση της nevirapine (κατά 9%) σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν παρατηρείται σημαντική αλληλεπίδραση στις μέσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους της rifabutin και του Viramune. Η rifabutin και το Viramune μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Ωστόσο, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στη rifabutin και μπορεί να βρεθούν σε υψηλότερο κίνδυνο για τοξικότητα από την rifabutin. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση.

Rifampicin 600 mg QD	Rifampicin AUC ↔ 1.11 (0.96-1.28) Rifampicin C_{min} ΔΠ Rifampicin C_{max} ↔ 1.06 (0.91-1.22) Nevirapine AUC ↓ 0.42 Nevirapine C_{min} ↓ 0.32 Nevirapine C_{max} ↓ 0.50 σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της rifampicin και του Viramune (βλ. παράγραφο 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για προσαρμογή της δόσης του Viramune όταν συγχορηγείται με rifampicin. Οι ιατροί που σκοπεύουν να χορηγήσουν αγωγή σε ασθενείς που έχουν επίσης υποστεί λοίμωξη από φυματίωση και χρησιμοποιούν θεραπευτική αγωγή που περιέχει Viramune θα πρέπει να εξετάσουν τη συγχορήγηση της rifabutin.
ANTIMYKHTIASIKA		
Fluconazole 200 mg QD	Fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) Fluconazole C_{min} ↔ 0.93 (0.86-1.01) Fluconazole C_{max} ↔ 0.92 (0.85-0.99) Nevirapine: έκθεση ↑ 100% σε σύγκριση με ιστορικά δεδομένα όταν η nevirapine χορηγήθηκε μόνη της.	Λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στο Viramune, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
Itraconazole 200 mg QD	Itraconazole AUC ↓ 0.39 Itraconazole C_{min} ↓ 0.13 Itraconazole C_{max} ↓ 0.62 Nevirapine: δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της nevirapine.	Θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης της itraconazole όταν αυτοί οι δύο παράγοντες χορηγούνται ταυτόχρονα.
Ketoconazole 400 mg QD	Ketoconazole AUC ↓ 0.28 (0.20-0.40) Ketoconazole C_{min} ΔΠ Ketoconazole C_{max} ↓ 0.56 (0.42-0.73) Nevirapine: επίπεδα πλάσματος: ↑ 1.15-1.28 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες.	Συνιστάται να μην συγχορηγούνται ταυτόχρονα η ketoconazole και το Viramune (βλ.παράγραφο 4.4).
ANTIPETPOΪKA ΓΙΑ XPOHIA HΠATITIDA B KAI C		
Adefovir	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την adefovir (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η adefovir δεν επηρέασε κάποια από τις συνηθισμένες CYP ισομορφές που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στον ανθρώπινο μεταβολισμό φαρμάκων και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η adefovir και το Viramune μπορεί να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Entecavir	Η entecavir δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της entecavir, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η entecavir και το Viramune μπορεί να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ιντερφερόνες (πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες άλφα 2a και άλφα 2b)	Οι ιντερφερόνες δεν έχουν γνωστή επίδραση στο CYP 3A4 ή το 2B6. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Οι ιντερφερόνες και το Viramune μπορεί να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ribavirin	Αποτελέσματα <i>in vitro</i> μελετών έδειξαν έναν μικρό ανταγωνισμό της nevirapine από την ribavirin (βλέπε παράγραφο 5.1), αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και δεν αναμένεται μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η ribavirin δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τοξικότητας ότι η ribavirin επάγει τα ηπατικά ένζυμα. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η ribavirin και το Viramune μπορεί να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Telbivudine	Η telbivudine δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Λόγω της μεταβολικής οδού της telbivudine, δεν αναμένεται κλινικά σχετική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων.	Η telbivudine και το Viramune μπορεί να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΤΙΟΞΕΙΝΑ		
Cimetidine	Cimetidine: δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της cimetidine. Nevirapine C_{min} ↑ 1.07	Η cimetidine και το Viramune μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ		
Warfarin	Η αλληλεπίδραση μεταξύ της nevirapine και του αντιθρομβωτικού παράγοντα warfarin είναι σύνθετη, με την πιθανότητα τόσο για αυξήσεις, όσο και για μειώσεις στο χρόνο πήξης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.	Επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της αντιπηκτικής δράσης.
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Dopo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 150 mg κάθε 3 μήνες	DMPA AUC ↔ DMPA C_{max} ↔ DMPA C_{min} ↔ Nevirapine AUC ↑ 1.20 Nevirapine C_{max} ↑ 1.20	Η συγχρησιμοποίηση του Viramune δεν μετέβαλε τις επιδράσεις καταστολής της ωορρηξίας του DMPA. Το DMPA και το Viramune μπορούν να συγχρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Ethinyl estradiol (EE) 0.035 mg	EE AUC ↓ 0.80 (0.67-0.97) EE C _{min} ΔΠ EE C _{max} ↔ 0.94 (0.79-1.12)	Τα από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μοναδική μέθοδος αντισύλληψης σε γυναίκες που λαμβάνουν Viramune (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις ορμονικών αντισυλληπτικών (από του στόματος ή από άλλες οδούς χορήγησης) εκτός από το DMPA σε συνδυασμό με το Viramune σε σχέση με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
Norethindrone (NET) 1.0 mg QD	NET AUC ↓ 0.81 (0.70-0.93) NET C _{min} ΔΠ NET C _{max} ↓ 0.84 (0.73-0.97)	
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Εξατομικευμένη κατ'ασθενή δοσολογία Methadone	Methadone AUC ↓ 0.40 (0.31-0.51) Methadone C _{min} ΔΠ Methadone C _{max} ↓ 0.58 (0.50-0.67)	Οι ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα με μεθαδόνη και ξεκινούν αγωγή με Viramune θα πρέπει να παρακολουθούνται για εκδηλώσεις στέρησης και η δόση της μεθαδόνης θα πρέπει να τροποποιείται καταλλήλως.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St John's Wort (βαλσαμόχορτο)	Τα επίπεδα ορού της nevirapine μπορούν να μειωθούν από την ταυτόχρονη χρήση του φυτικού παρασκευάσματος St John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Αυτό οφείλεται στην επαγωγή των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων και/ή των πρωτεϊνών μεταφορέων από το St Johns Wort.	Δεν πρέπει να συγχωρηγούνται φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St John 's Wort και Viramune (βλ.παράγραφο 4.3). Εάν ο ασθενής ήδη λαμβάνει St John's Wort ελέγξτε τα επίπεδα της nevirapine και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε το St John's Wort. Τα επίπεδα της nevirapine μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's Wort. Η δόση του Viramune μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση. Το φαινόμενο επαγωγής μπορεί να επιμείνει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's Wort.

Άλλες πληροφορίες:

Μεταβολίτες της Nevirapine: Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μιτοχόνδρια έδειξαν ότι ο σχηματισμός υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine δεν επηρεάστηκε από την παρουσία dapsone, rifabutin, rifampicin και trimethoprim /sulfomethoxazole. Η ketoconazole και η erythromycin ανέστειλαν σημαντικά το σχηματισμό υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της nevirapine.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με πρόθεση τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Οι γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, εφόσον η nevirapine μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραγράφους 4.4 & 4.5).

Κύηση

Τρέχουσες διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν σε εγκύους δε δείχνουν καμία δυσπλασία ή εμβρυική/νεογεννητική τοξικότητα. Μέχρι τώρα δεν είναι διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες που έγιναν σε επίμυες και κουνέλια δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνα αποτελέσματα. (βλ. παράγραφο 5.3) Σε εγκύους γυναίκες δεν υπάρχουν κατάλληλες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν συνταγογραφείται nevirapine σε εγκύους γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς η ηπατοτοξικότητα είναι πιο συχνή σε γυναίκες με μετρήσεις CD4+ κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm³ με ανιχνεύσιμο HIV-1 RNA πλάσματος (50 ή περισσότερα αντίγραφα/ml), αυτές οι συνθήκες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σε απόφαση θεραπείας. (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να τεκμηριωθεί ότι η απουσία αυξημένου κινδύνου τοξικότητας που έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία που ξεκινούν τη nevirapine, με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (λιγότερο από 50 αντίγραφα/ml του HIV-1 πλάσματος) και αριθμό CD4+ κυττάρων πάνω από 250 κύτταρα/mm³ ισχύει και για τις έγκυες γυναίκες. Όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες που εξέτασαν αυτό το θέμα απέκλειαν ειδικά τις έγκυες γυναίκες, οι οποίες δεν εκπροσωπούνται επαρκώς στις μελέτες πολλαπλών κοορτών, καθώς και στις μετα-αναλύσεις.

Θηλασμός

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους..

Γονιμότητα

Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής, ενδείξεις μειωμένης γονιμότητας εμφανίσθηκαν σε επίμυες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nevirapine. Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν κόπωση πρέπει να αποφύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης (συμπεριλαμβανομένης της αρχικής φάσης με άμεσης αποδέσμευσης) στις κλινικές δοκιμές 1100.1486 (VERxVE) ήταν εξάνθημα, ναυτία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, κεφαλαλγία, κόπωση, ηπατίτιδα, κοιλιακό άλγος, διάρροια και πυρετός. Δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες για το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης οι οποίες δεν έχουν αναγνωρισθεί προηγουμένως για το Viramune δισκία άμεσης αποδέσμευσης και πόσιμο εναιώρημα.

Τα στοιχεία για τη nevirapine από τη φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας του προϊόντος έχουν δείξει ότι οι πλέον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση, η βαριά ηπατίτιδα/ηπατική ανεπάρκεια και η φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και γενικά συμπτώματα, που χαρακτηρίζονται από εξάνθημα με συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια καθώς και σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατηγοριοποιημένη περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να σχετίζονται αιτιολογικά με τη χορήγηση του Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν αναφερθεί. Οι συχνότητες που δίνονται παρακάτω έχουν βασισθεί σε μη επεξεργασμένα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στο Viramune άμεσης αποδέσμευσης (αρχική φάση, πίνακας 1) και στο Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης (τυχαιοποιημένη φάση/ φάση συντήρησης, πίνακας 2) σε ομάδες της κλινικής μελέτης 1100.1486 με 1.068 ασθενείς που εκτέθηκαν σε Viramune με σταθερή αγωγή tenofovir/ emtricitabine.

Η συχνότητα καθορίζεται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες παραδοχές: πολύ συχνά ($\geq 1/10$), συχνά ($\geq 1/100$, $< 1/10$), μη συχνά ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$)

Πίνακας 1: Αρχική φάση με Viramune άμεσης αποδέσμευσης

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνά	κοκκιοκυτταροπενία
Σπάνια	αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνά	υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, αναφυλακτική αντίδραση
-----------	---

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνά	κεφαλαλγία
-------	------------

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνά	κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια
Όχι συχνά	έμετος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνά	ίκτερος, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος)
Σπάνια	ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή ηπατοτοξικότητας) (0.09%)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Συχνά	εξάνθημα (6.7%)
Όχι συχνά	σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος) (0.2%), αγγειοοίδημα, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνά	αρθραλγία, μυαλγία
-----------	--------------------

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνά	κόπωση, πυρεξία
-------	-----------------

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνά	μη φυσιολογικός λειτουργικός έλεγχος ήπατος (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτρανσαμιναιμία), μειωμένος φώσφορος αίματος, αυξημένη αρτηριακή πίεση
-----------	--

Πίνακας 2: Φάση συντήρησης με Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνά	αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία
-----------	-----------------------------

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνά	υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινιφιλία και συστηματικά συμπτώματα, αναφυλακτική αντίδραση
-----------	---

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνά	κεφαλαλγία
-------	------------

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνά	κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια
-------	--

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνά	ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής και απειλητικής για τη ζωή ηπατοτοξικότητας) (1.6%)
Όχι συχνά	ίκτερος, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Συχνά	εξάνθημα (5.7%)
Όχι συχνά	σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος) (0.6%), αγγειοοίδημα, κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνά	αρθραλγία, μυαλγία
-----------	--------------------

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνά	κόπωση
Όχι συχνά	πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνά	μη φυσιολογικός λειτουργικός έλεγχος ήπατος (αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπερτρανσαμιναιμία), μειωμένος φώσφορος αίματος, αυξημένη αρτηριακή πίεση
-------	--

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες προσδιορίστηκαν σε άλλες μελέτες με nevirapine ή σε παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκαν στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη 1100.1486.

Καθώς κοκκιοκυτταροπενία, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινιφιλία και συστηματικά συμπτώματα, αναφυλακτική αντίδραση, ίκτερος, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος), κνίδωση, μειωμένος φώσφορος αίματος και αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν παρατηρήθηκαν κατά την αρχική φάση με Viramune άμεσης αποδέσμευσης στη μελέτη 1100.1486 η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από ένα στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν στη

nevirapine άμεσης αποδέσμευσης στην αρχική φάση της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης 1100.1486 (n = 1.068).

Αναλόγως, καθώς αναιμία, κοκκιοκυτταροπενία, αναφυλακτική αντίδραση, ίκτερος, σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση (η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος), αγγειοοίδημα, μειωμένος φώσφορος αίματος και αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν παρατηρήθηκαν κατά την φάση συντήρησης με δισκία Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης στη μελέτη 1100.1486 η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε από ένα στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν στη nevirapine παρατεταμένης αποδέσμευσης στη φάση συντήρησης της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης 1100.1486 (n = 505).

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί όταν η nevirapine χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες: παγκρεατίτιδα, περιφερική νευροπάθεια και θρομβοκυτοπενία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά σχετίζονται με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και μπορεί να αναμένεται να συμβούν όταν η nevirapine χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτούς τους παράγοντες, παρ' όλα αυτά δεν είναι πιθανόν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές να οφείλονται στην αγωγή με nevirapine. Σύνδρομο ηπατικής – νεφρικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί σπάνια.

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δέρμα και υποδόριοι ιστοί

Η πλέον συχνή κλινική τοξικότητα της nevirapine είναι το εξάνθημα. Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιου έως μέτριου βαθμού, κηλιδοβλατιδώδη ερυθριματώδη δερματικά εξανθήματα, κνησμώδη ή μη, και εντοπίζονται στον κορμό, στο πρόσωπο και στα άκρα. Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, αγγειοοιδήματος και κνίδωσης) έχει αναφερθεί. Τα εξανθήματα εμφανίζονται μεμονωμένα ή στα πλαίσια φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα χαρακτηριζόμενα από εξάνθημα με γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, αρθραλγία, μυαλγία και λεμφαδενοπάθεια, με σπλαχνική συμμετοχή όπως ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία, ακοκκιοκυτταραιμία και νεφρική δυσλειτουργία.

Βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nevirapine, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN). Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις SJS, TEN και φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα. Η πλειονότητα των σοβαρών εξανθημάτων συνέβη μέσα στις πρώτες 6 εβδομάδες της αγωγής και ορισμένοι ασθενείς χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη, ενώ ένας χρειάστηκε και χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη 1100.1486 (VERxVE) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αντιρετροϊκή θεραπεία, έλαβαν μια αρχική δόση Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες (n = 1.068) και μετά τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως ή Viramune 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν tenofovir + emtricitabine ως βασική θεραπεία. Τα δεδομένα

ασφαλείας περιελάμβαναν τις επισκέψεις ασθενών μέχρι τη στιγμή της ολοκλήρωσης της 144^{ης} εβδομάδας της μελέτης. Αυτό περιλαμβάνει επίσης, δεδομένα ασφαλείας για τις επισκέψεις ασθενών για την μετά την 144^η εβδομάδα ανοιχτής επισήμανσης επέκταση (στην οποία μπορούσαν να εισέλθουν ασθενείς από οποιαδήποτε ομάδα αγωγής οι οποίοι ολοκλήρωσαν την 144^η εβδομάδα τυφλής φάσης). Σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή εξάνθημα που θεωρήθηκε συσχετιζόμενο με τη θεραπεία με nevirapine συνέβη σε 1.1% των ασθενών κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης στις ομάδες με Viramune άμεσης αποδέσμευσης. Σοβαρό εξάνθημα συνέβη στο 1.4% και 0.2% των ομάδων με Viramune άμεσης αποδέσμευσης και Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης αντίστοιχα κατά τη τυχαιοποιημένη φάση. Δεν καταγράφηκαν απειλητικά για τη ζωή (βαθμού 4) συμβάντα εξανθήματος που θεωρήθηκαν σχετικά με το Viramune κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης της μελέτης. Δεν καταγράφηκαν απειλητικά για τη ζωή (Βαθμού 4) συμβάντα εξανθήματος που θεωρήθηκαν σχετικά με το Viramune κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης της μελέτης. Εξι περιστατικά του Συνδρόμου Stevens-Johnson αναφέρθηκαν στη μελέτη, όλα εκτός από ένα συνέβησαν εντός των πρώτων 30 ημερών της θεραπείας με nevirapine.

Στη μελέτη 1100.1526 (TRANxITION) ασθενείς σε θεραπεία με Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 18 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Viramune 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα (n = 295) ή να παραμείνουν στη θεραπεία με Viramune άμεσης αποδέσμευσης (n = 148). Σε αυτή τη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε εξάνθημα βαθμού 3 ή 4 σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Ήπαρ-χοληφόροι

Οι πλέον συχνά παρατηρούμενες διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων είναι αυξήσεις των ελέγχων ηπατικής λειτουργίας (LFTs) περιλαμβανομένων των ALAT, ASAT, γGT, ολικής χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης. Ασυμπτωματικές αυξήσεις των επιπέδων της γGT είναι η πιο συχνή εργαστηριακή διαταραχή. Περιπτώσεις ικτέρου έχουν αναφερθεί. Περιπτώσεις ηπατίτιδας (σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης θανατηφόρου κεραυνοβόλου ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν nevirapine. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση σοβαρής ηπατικής επιπλοκής ήταν οι αυξημένες τιμές στις ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες κατά την έναρξη της μελέτης. Οι πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας είναι μία κρίσιμη περίοδος που απαιτεί στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη 1100.1486 (VERxVE) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, έλαβαν μια αρχική δόση Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες και μετά τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως ή Viramune 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με αιτιμό CD4+ κυττάρων < 250 κύτταρα/mm³ για τις γυναίκες και < 400 κύτταρα/mm³ για τους άντρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν tenofovir + emtricitabine ως βασική θεραπεία. Στοιχεία για πιθανά συμπτώματα ηπατικών συμβάντων συλλέχθηκαν προοπτικά σε αυτή τη μελέτη. Τα στοιχεία ασφαλείας περιλαμβάνουν όλες τις επισκέψεις ασθενών μέχρι τη στιγμή της ολοκλήρωσης της 144^{ης} εβδομάδας της μελέτης. Η επίπτωση των συμπτωματικών ηπατικών συμβάντων κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης με Viramune άμεσης αποδέσμευσης ήταν 0.5%. Μετά την αρχική περίοδο η επίπτωση των συμπτωματικών ηπατικών συμβάντων ήταν 2.4% στην ομάδα με Viramune άμεσης αποδέσμευσης και 1.6% στην ομάδα με Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης. Συνολικά, υπήρχε συγκρίσιμη επίπτωση των συμπτωματικών ηπατικών συμβάντων μεταξύ των ανδρών και γυναικών που εντάχθηκαν στη VERxVE.

Στη μελέτη 1100.1526 (TRANxITION), δεν παρατηρήθηκαν κλινικά ηπατικά συμβάντα βαθμού 3 ή 4 σε καμία από τις ομάδες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με την εμπειρία από κλινική δοκιμή με Viramune δισκία άμεσης αποδέσμευσης και πόσιμο εναιώρημα σε 361 παιδιατρικούς ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων λάμβανε συνδυασμένη αγωγή με ZDV ή/ και ddI, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη nevirapine ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Η ακοκκιοκυτταραιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά. Σε μία ανοικτή κλινική μελέτη (ACTG 180) η

ακοκκιοκυτταραιμία που εκτιμήθηκε ως σχετιζόμενη με το φαρμακευτικό προϊόν εμφανίστηκε σε 5/37 (13.5%) ασθενείς. Στην ACTG 245, μία διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η συχνότητα της σοβαρής σχετιζόμενης με το φαρμακευτικό προϊόν ακοκκιοκυτταραιμία ήταν 5/305 (1.6%). Σε αυτό το πληθυσμό έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson ή μεταβατικού συνδρόμου Stevens-Johnson / τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας της nevirapine δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Viramune άμεσης αποδέσμευσης σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 800 έως 6.000 mg ημερησίως για 15 ημέρες. Οι ασθενείς εμφάνισαν οίδημα, οζώδες ερύθημα, κόπωση, πυρετό, πονοκέφαλο, αϋπνία, ναυτία, πνευμονικές διηθήσεις, εξάνθημα, ίλιγγο, έμετο, αύξηση των τρανσαμινασών και απώλεια βάρους. Όλες αυτές οι επιδράσεις υποχώρησαν μετά τη διακοπή της nevirapine.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό βαρείας ακούσιας υπερδοσολογίας σε νεογνό. Η ληφθείσα δόση ήταν 40 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση των 2 mg/kg/ημέρα. Ήπια μεμονωμένη ουδετεροπενία και υπερλακταταιμία παρατηρήθηκε, οι οποίες παρήλθαν εντός μίας εβδομάδος χωρίς καμία κλινική εμπλοκή. Ένα χρόνο μετά, η ανάπτυξη του παιδιού παρέμενε φυσιολογική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, μη – νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC J05AG01.

Μηχανισμός δράσης

Η nevirapine είναι ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV-1. Η nevirapine είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1, αλλά δεν έχει βιολογικώς σημαντική ανασταλτική επίδραση στην ανάστροφη μεταγραφάση του HIV-2 ή στις DNA πολυμεράσες α,β,γ, ή δ των ευκαρυωτικών κυττάρων.

In vitro αντιϊκή δραστηριότητα

Η nevirapine έχει μια διάμεση τιμή EC₅₀ (συγκέντρωση που προκαλεί 50% αναστολή) 63 nM έναντι μιας ομάδας M HIV-1 στελεχών των κλάδων A, B, C, D, F, G και H, και των κυκλοφορούντων ανασυνδυασμένων μορφών (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG και CRF12_BF που πολλαπλασιάζονται σε κύτταρα 293 ανθρώπινου εμβρυϊκού νεφρού. Σε μια ομάδα 2.923 κλινικών στελεχών του κυρίαρχου υποτύπου B HIV-1, η διάμεση τιμή EC₅₀ ήταν 90 nM. Παρόμοιες τιμές EC₅₀ επιτυγχάνονται όταν η αντιϊκή δραστηριότητα της nevirapine μετράται σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, σε μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα ή σε λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές. Η nevirapine δεν έδειξε καθόλου αντιϊκή δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια έναντι της ομάδας O στελεχών HIV-1 και στελεχών HIV-2.

Η nevirapine σε συνδυασμό με efavirenz έδειξε ισχυρή *in vitro* ανταγωνιστική αντι-HIV-1 δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 4.5) και ήταν προσθετικά ανταγωνιστική με τον αναστολέα της πρωτεάσης ritonavir ή τον αναστολέα σύντηξης enfuvirtide. Η nevirapine έδρασε προσθετικά στην συνεργική αντι-HIV-1 δραστηριότητα σε συνδυασμό με τους αναστολείς της πρωτεάσης amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir και tipranavir, και τους NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir και zidovudine. Την αντι-HIV-1 δραστηριότητα της nevirapine ανταγωνίζονταν *in vitro* το αντι-HBV φαρμακευτικό προϊόν adefovir και το αντι-HCV φαρμακευτικό προϊόν ribavirin.

Αντοχή

Στελέχη του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία (100-250 φορές) στη nevirapine έχουν αναπτυχθεί σε κυτταρική καλλιέργεια. Γονοτυπική ανάλυση έδειξε μεταλλάξεις στα γονίδια Y181C και/ή V106A του HIV-1 RT ανάλογα με το στέλεχος του ιού και την κυτταρική σειρά που χρησιμοποιήθηκε. Ο χρόνος ανάπτυξης αντοχής στη nevirapine στην κυτταρική καλλιέργεια δε μεταβλήθηκε όταν η επιλογή περιέλαβε τη nevirapine σε συνδυασμό με ποικίλους άλλους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI).

Γονοτυπική ανάλυση στελεχών από ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία με αντιρετροϊκά, που αντιμετωπίζουν ιολογική αποτυχία (n = 71) και που λαμβάνουν μια φορά ημερησίως (n = 25) ή δύο φορές την ημέρα (n = 46) σε συνδυασμό με lamivudine και stavudine για 48 εβδομάδες έδειξαν ότι στελέχη από 8/25 και 23/46 ασθενείς, αντίστοιχα, περιείχαν ένα ή περισσότερα από τις παρακάτω ανθεκτικές υποκαταστάσεις σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI): Y181C, K101E, G109A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L και M230L.

Γονοτυπική ανάλυση διεξάχθη σε στελέχη από 86 ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία, οι οποίοι διέκοψαν τη μελέτη VERxVE (1100.1486) μετά την εμφάνιση ιολογικής ανεπάρκειας (υποτροπή, μερική απόκριση) ή εξαιτίας μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ή λόγω απότομης αύξησης στο ιικό φορτίο κατά την πορεία της μελέτης. Η ανάλυση αυτών των δειγμάτων των ασθενών που έλαβαν Viramune άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με tenofovir και emtricitabine έδειξαν ότι τα δείγματα από 50 ασθενείς περιείχαν ανθεκτικές μεταλλάξεις που αναμένονταν με δοσολογικό σχήμα με βάση τη nevirapine. Από αυτούς τους 50 ασθενείς, 28 ανέπτυξαν αντοχή στην efavirenz και 39 ανέπτυξαν αντοχή στην etravirine (η πιο συχνά εμφανιζόμενη μετάλλαξη ήταν η Y181C). Δεν υπήρχαν διαφορές με βάση τη λαμβανόμενη μορφή (άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα).

Οι παρατηρηθείσες μεταλλάξεις σε αποτυχία ήταν αυτές που αναμένονταν σε ένα δοσολογικό σχήμα με βάση τη nevirapine. Δύο νέες μεταλλάξεις στα κωδικόνια που προηγουμένως σχετίζονταν με την αντοχή στη nevirapine παρατηρήθηκαν: ένας ασθενής με Y181C στην ομάδα με Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης και ένας ασθενής με Y188N στην ομάδα με Viramune άμεσης αποδέσμευσης. Η αντοχή στη nevirapine επιβεβαιώθηκε από το φαινότυπο.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ταχεία ανάπτυξη στελεχών του HIV που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντοχή στους αναστολείς τύπου NNRTI έχει παρατηρηθεί *in vitro*. Μετά από ιολογική αποτυχία στη nevirapine αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή στην efavirenz. Ανάλογα με τα αποτελέσματα του ελέγχου αντοχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακολούθως ένα θεραπευτικό σχήμα που περιέχει etravirine. Διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και αναστολέων πρωτεάσης του HIV, αναστολέων ιντεγκράσης του HIV ή αναστολέων εισόδου του HIV δεν είναι πιθανή διότι τα εμπλεκόμενα ένζυμα-στόχοι είναι διαφορετικά. Ομοίως, η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της nevirapine και των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι χαμηλή διότι τα μόρια έχουν διαφορετικές θέσεις σύνδεσης στην ανάστροφη μεταγραφάση.

Κλινικά αποτελέσματα

Το Viramune έχει αξιολογηθεί τόσο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία όσο και σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία.

Κλινικές μελέτες με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης βασίζεται σε στοιχεία 48-εβδομάδων από μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, διπλά-εικονική μελέτη φάσης 3 (VERxVE – μελέτη 1100.1486) σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε στοιχεία 24 εβδομάδων από μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας μελέτη σε ασθενείς οι οποίοι άλλαξαν από Viramune δισκία άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα σε Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενα μία φορά την ημέρα (TRANxITION-μελέτη 1100.1526).

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η VERxVE (μελέτη 1100.1486) είναι μια μελέτη φάσης 3 στην οποία ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία έλαβαν Viramune 200 mg δισκία άμεσης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα για 14 ημέρες και μετά τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Viramune 200 mg δισκία άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν tenofovir + emtricitabine ως βασική θεραπεία. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με την παρακολούθηση του επιπέδου RNA του HIV-1 (≤ 100.000 αντίγραφα/ ml και > 100.000 αντίγραφα/ ml). Επιλεγμένα δημογραφικά και χαρακτηριστικά ασθενείας κατά την έναρξη της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δημογραφικά και χαρακτηριστικά ασθενείας κατά την έναρξη της μελέτης 1100.1486

	Viramune άμεσης αποδέσμευσης n = 508*	Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης n = 505
Φύλο		
Ανδρες	85%	85%
Γυναίκες	15%	15%
Φυλή		
Λευκοί	74%	77%
Μαύροι	22%	19%
Ασιάτες	3%	3%
Άλλοι**	1%	2%
Περιοχή		
Νότια Αμερική	30%	28%
Ευρώπη	50%	51%
Λατινική Αμερική	10%	12%
Αφρική	11%	10%
Αρχικές τιμές RNA πλάσματος HIV-1 ($\log_{10}$ αντίγραφα/ml)		
Μέσος (SD)	4.7 (0.6)	4.7 (0.7)
≤ 100.000	66%	67%
> 100.000	34%	33%
Αριθμός CD4+ κυττάρων (κύτταρα/mm³)		
Μέσος (SD)	228 (86)	230 (81)
Υποτύπος HIV-1		
B	71%	75%
Μη-B	29%	24%

* Περιλαμβάνει 2 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αλλά δεν έλαβαν ποτέ τυφλά φαρμακευτικά προϊόντα.

** Περιλαμβάνει Ινδιάνους της Αμερικής/ ιθαγενείς της Αλάσκας και κάτοικους της Χαβάης/ κατοίκους του Ειρηνικού.

Ο πίνακας 2 περιγράφει τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 στη μελέτη VERxVE (1100.1486). Αυτά τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν μετά την αρχική περίοδο των 14 ημερών με Viramune άμεσης αποδέσμευσης και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικής αγωγής της τυφλής μελέτης.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα την 48^η εβδομάδα στη μελέτη 1100.1486*

	Viramune άμεσης αποδέσμευσης n = 506	Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης n = 505
Ιολογική απόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντόγραφα/ml)	75.9%	81.0%
Ιολογική ανεπάρκεια	5.9%	3.2%
Ποτέ κατεσταλμένη μέχρι την 48 ^η εβδομάδα	2.6%	1.0%
Υποτροπή	3.4%	2.2%
Διακοπή φαρμάκου μελέτης πριν την 48 ^η εβδομάδα	18.2%	15.8%
Θάνατος	0.6%	0.2%
Ανεπιθύμητες ενέργειες	8.3%	6.3%
Άλλοι**	9.3%	9.4%

* Περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικού προϊόντος της τυφλής μελέτης μετά την τυχαιοποίηση.

Ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου αποκλείονται.

** Περιλαμβάνει ασθενείς με διακοπή παρακολούθησης, απόσυρση από τη μελέτη, μη συμμόρφωση, αποτυχία θεραπείας, κύηση και άλλα.

Στην εβδομάδα 48, η μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές του αριθμού των CD4+ κυττάρων ήταν 184 κύτταρα/mm³ και 197 κύτταρα/mm³ για τις ομάδες που έλαβαν Viramune άμεσης αποδέσμευσης και Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης αντίστοιχα.

Ο πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα στις 48 εβδομάδες στη μελέτη 1100.1486 (μετά την τυχαιοποίηση) από τις αρχικές τιμές του ιϊκού φορτίου.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα στις 48 εβδομάδες στη μελέτη 1100.1486 από τις αρχικές τιμές του ιϊκού φορτίου*

	Αριθμός με απόκριση/ συνολικός αριθμός (%)		Διαφορά σε % (95% CI)
	Viramune άμεσης αποδέσμευσης	Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης	
Αρχικές τιμές στρώματος ιϊκού φορτίου HIV-1 (αντίγραφα/ml)			
- ≤ 100.000	240/303 (79.2%)	267/311 (85.0%)	6.6 (0.7, 12.6)
- > 100.000	144/203 (70.9%)	142/194 (73.2%)	2.3 (-6.6, 11.1)
Συνολικά	384/506 (75.9%)	409/505 (81.0%)	4.9 (-0.1, 10.0)**

* Περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της τυφλής μελέτης μετά την τυχαιοποίηση.

Ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου αποκλείονται.

** Με βάση τη στατιστική Cochran με διόρθωση συνεχείας για τον υπολογισμό της διασποράς.

Το συνολικό ποσοστό αυτών που αποκρίθηκαν στη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της αρχικής φάσης) που παρατηρήθηκε στη μελέτη 1100.1486, ανεξάρτητα της μορφής είναι $793/1.068 = 74.3\%$. Ο παρονομαστής 1.068 περιλαμβάνει 55 ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία κατά την αρχική φάση και δύο ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αλλά δεν ακολούθησαν ποτέ αγωγή με την τυχαιοποιημένη δόση. Ο αριθμητής 793 είναι ο αριθμός των ασθενών που αποκρίθηκαν στη θεραπεία των

48 εβδομάδων (384 από τις ομάδες θεραπείας με τα άμεσης αποδέσμευσης και 409 από τις ομάδες θεραπείας με τα παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Λιπίδια, Αλλαγή από τις αρχικές τιμές

Αλλαγές από τις αρχικές τιμές στα λιπίδια νηστείας εμφανίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Περίληψη των εργαστηριακών αρχικών τιμών των λιπιδίων (παρακολούθηση) και εβδομάδα 48 – μελέτη 1100.1486

	Viramune άμεσης αποδέσμευσης			Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης		
	Αρχικές τιμές (μέσος) n = 503	Εβδομάδα 48 (μέσος) n = 407	Ποσοστιαία αλλαγή* n = 406	Αρχικές τιμές (μέσος) n = 505	Εβδομάδα 48 (μέσος) n = 419	Ποσοστιαία αλλαγή* n = 419
LDL (mg/dL)	98.8	110.0	+9	98.3	109.5	+7
HDL (mg/dL)	38.8	52.2	+32	39.0	50.0	+27
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	163.8	186.5	+13	163.2	183.8	+11
Ολική χοληστερόλη /HDL	4.4	3.8	-14	4.4	3.9	-12
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	131.2	124.5	-9	132.8	127.5	-7

* Η ποσοστιαία μεταβολή είναι ο διάμεσος των μεταξύ των ασθενών μεταβολών από την αρχική κατάσταση που περιλαμβάνει τις αρχικές τιμές και τις τιμές στην εβδομάδα 48 και δεν είναι μια απλή διαφορά των αρχικών τιμών με τις μέσες τιμές της εβδομάδας 48, αντίστοιχα.

Ασθενείς που αλλάζουν από Viramune άμεσης αποδέσμευσης σε Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης

Η TRANxITION (μελέτη 1100.1526) είναι μια μελέτη φάσης 3 με σκοπό την εκτίμηση της ασφάλειας και της αντιϊκής δραστηριότητας σε ασθενείς που αλλάζουν από Viramune άμεσης αποδέσμευσης σε Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης. Σε αυτή τη μελέτη ανοικτής ετικέτας, 443 ασθενείς που ήταν ήδη σε αντιϊκό σχήμα που περιέχει Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ ml τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 με Viramune 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα ή Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα.

Περίπου μισοί από τους ασθενείς είχαν tenofovir + emtricitabine ως βασική θεραπεία, με τους υπόλοιπους ασθενείς να λαμβάνουν abacavir + lamivudine ή zidovudine + lamivudine. Περίπου μισοί από τους ασθενείς είχαν τουλάχιστον 3 χρόνια προηγούμενης έκθεσης σε Viramune άμεσης αποδέσμευσης πριν την ένταξη στη μελέτη 1100.1526.

24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση στη μελέτη TRANxITION, 92.6% και 93.6% των ασθενών που έλαβαν Viramune 200 mg άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές την ημέρα ή Viramune 400 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα, εξακολούθησαν να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ ml.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα από μία ανάλυση 48 εβδομάδων της μελέτης BI 1100.1368 που διεξήχθη στη Νότια Αφρική επιβεβαίωσαν ότι οι δόσεις των 4/7 mg/kg και 150 mg/m² στις ομάδες που λάμβαναν nevirapine ήταν καλώς ανεκτές και αποτελεσματικές στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία κατά το παρελθόν. Μια αξιοσημείωτη βελτίωση στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων παρατηρήθηκε κατά την Εβδομάδα 48 και για τις δύο ομάδες. Επίσης, και τα δύο δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στο να μειώσουν το ιικό φορτίο. Σε αυτή τη μελέτη των 48 εβδομάδων δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενα ευρήματα ασφαλείας σε οποιαδήποτε δοσολογική ομάδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Η φαρμακοκινητική της nevirapine έχει μελετηθεί σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης (μελέτη 1100.1485) του Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης σε 17 υγιείς εθελοντές. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της nevirapine όταν χορηγείται ως ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune 400 mg, σε σχέση με τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης Viramune 200 mg, ήταν περίπου 75%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της nevirapine ήταν 2.060 ng/ml μετρημένη κατά μέσο όρο 24.5 ώρες μετά τη χορήγηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune 400 mg.

Η φαρμακοκινητική του Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει μελετηθεί επίσης σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων (μελέτη 1100.1489) σε 24 ασθενείς με HIV-1 που άλλαξαν από χρόνια θεραπεία με Viramune άμεσης αποδέσμευσης σε Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η τιμή $AUC_{0-24,ss}$ της nevirapine και η $C_{min,ss}$ μετρημένες μετά από 19 ημέρες χορήγησης σε κατάσταση νηστείας των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune 400 mg μία φορά την ημέρα ήταν περίπου 80% και 90%, αντίστοιχα, των $AUC_{0-24,ss}$ και $C_{min,ss}$ μετρημένες όταν οι ασθενείς έλαβαν δισκία άμεσης αποδέσμευσης Viramune 200 mg δύο φορές την ημέρα. Ο γεωμετρικός μέσος $C_{min,ss}$ της nevirapine ήταν 2770 ng/ml.

Όταν το Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγείται με ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, η τιμή $AUC_{0-24,ss}$ της nevirapine και η $C_{min,ss}$ ήταν περίπου 94% και 98% αντίστοιχα, μετρημένες όταν οι ασθενείς έλαβαν δισκία Viramune άμεσης αποδέσμευσης. Η διαφορά στη φαρμακοκινητική της nevirapine που παρατηρήθηκε όταν Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης όταν χορηγήθηκαν με άδειο ή με γεμάτο στομάχι δε θεωρείται κλινικά σχετική. Το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει την εμφάνιση καταλοιπίων στα κόπρανα που μπορεί να μοιάζουν με ανέπαφα δισκία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μέχρι στιγμής, αυτό δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την θεραπευτική ανταπόκριση.

Κατανομή: Η nevirapine είναι λιπόφιλη και ουσιαστικά μη ιονιζόμενη σε φυσιολογικό pH. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς ενήλικες, ο όγκος κατανομής (V_{dss}) της nevirapine ήταν $1,21 \pm 0,09$ l/kg, υποδεικνύοντας ότι η nevirapine κατανέμεται ευρέως στον ανθρώπινο οργανισμό. Η nevirapine διέρχεται εύκολα τον πλακούντα και ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα. Η nevirapine συνδέεται περίπου 60% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 1-10 µg/ml. Οι συγκεντρώσεις της nevirapine στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ανθρώπου ($n = 6$) ήταν 45% ($\pm 5\%$) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, αυτή η αναλογία είναι περίπου ίση με το μη συνδεδεμένο κλάσμα στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή: *In vivo* μελέτες σε ανθρώπους και *in vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου έχουν δείξει ότι η nevirapine βιομετατρέπεται εκτεταμένα μέσω (οξειδωτικού) μεταβολισμού από το κυτόχρωμα P450 σε αρκετούς υδροξυλιωμένους μεταβολίτες. *In vitro* μελέτες με ηπατικά μιτοχόνδρια ανθρώπου υποδεικνύουν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός της nevirapine γίνεται κυρίως μέσω ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, από την οικογένεια CYP3A, αν και άλλα ισοένζυμα μπορεί να έχουν κάποιο δευτερεύοντα ρόλο. Σε μια μελέτη διατήρησης ισορροπίας μάζας / απέκκρισης σε οκτώ υγιείς εθελοντές με σταθεροποιημένα επίπεδα σε δοσολογία 200 mg δύο φορές την ημέρα ακολουθούμενη από εφάπαξ δόση 50 mg του ^{14}C -nevirapine περίπου $91,4 \pm 10,5\%$ της ραδιοσημασμένης δόσης ανιχνεύθηκε, με τα ούρα ($81,3 \pm 11,1\%$) να αντιπροσωπεύουν τη κύρια οδό απέκκρισης συγκρινόμενη με εκείνη των κοπράνων ($10,1 \pm 1,5\%$). Ποσοστό μεγαλύτερο του 80% της ραδιενέργειας στα ούρα προήρχετο από σύμπλοκα γλυκουρονιδίων των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Έτσι ο μεταβολισμός από το κυτόχρωμα P450, η σύζευξη με γλυκουρονίδια και η νεφρική απέκκριση μέσω των συνδεδεμένων με γλυκουρονίδια μεταβολιτών, αντιπροσωπεύουν την κύρια οδό βιομετασχηματισμού και αποβολής της nevirapine στον άνθρωπο. Μόνο ένα μικρό μέρος ($< 5\%$) της ραδιενέργειας στα ούρα (τα οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 3% της ολικής δόσης) προήρχετο από το αρχικό φάρμακο· ως εκ τούτου, η νεφρική απέκκριση παίζει μικρό ρόλο στην απομάκρυνση του αρχικού (μητρικού) φαρμάκου. Η nevirapine έχει δείχθει ότι είναι επαγωγέας των μεταβολικών ενζύμων του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Η φαρμακοκινητική της αυτοεπαγωγής

χαρακτηρίζεται από μια κατά προσέγγιση αύξηση 1,5 έως 2 φορές στη φαινόμενη κάθαρση της nevirapine (από το στόμα) καθώς η αγωγή συνεχίζεται από μια μονή δόση σε δύο έως τέσσερις εβδομάδες δοσολογία με 200-400 mg/ημέρα. Η αυτοεπαγωγή επίσης έχει ως αποτέλεσμα μια αντίστοιχη μείωση της τελικής φάσης του χρόνου ημιζωής της nevirapine στο πλάσμα από περίπου 45 ώρες (εφάπαξ δόση) σε περίπου 25-30 ώρες μετά πολλαπλές δόσεις 200-400 mg/ημέρα.

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική μιας δόσεως nevirapine άμεσης αποδέσμευσης συγκρίθηκε σε 23 ασθενείς με ήπια ($50 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 80 \text{ ml/min}$), μέτρια ($30 \leq \text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 50 \text{ ml/min}$) ή βαρεία νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \leq 30 \text{ ml/min}$), νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η οποία χρήζει αιμοδιάλυσης και 8 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} > 80 \text{ ml/min}$). Η νεφρική ανεπάρκεια (ήπια, μέτρια και σοβαρή) είχε ως αποτέλεσμα τη μη σημαντική αλλαγή της φαρμακοκινητικής της nevirapine. Εν τούτοις, ασθενείς με ESRD, που χρειάζονται αιμοδιάλυση υπέδειξαν μείωση κατά 43,5% της AUC της nevirapine κατόπιν περιόδου έκθεσης μίας εβδομάδας. Υπήρξε, επίσης, άθροιση στο πλάσμα των υδροξυ – μεταβολιτών της nevirapine. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι συμπληρώνοντας τη θεραπεία nevirapine για ενήλικες με μία επιπρόσθετη δόση των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης 200 mg μετά από κάθε θεραπεία αιμοδιάλυσης θα βοηθούσε στην αντιστάθμιση της επίδρασης της αιμοδιάλυσης στην κάθαρση του Viramune. Διαφορετικά, σε ασθενείς με $\text{CL}_{\text{κρεατινίνης}} \geq 20 \text{ ml/min}$ δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας της nevirapine). Σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνιστάται μετά από κάθε θεραπεία αιμοκάθαρσης οι ασθενείς να λάβουν μια πρόσθετη δόση Viramune πόσιμο εναιώρημα ή δισκία άμεσης αποδέσμευσης, η οποία θα βοηθούσε να εξαλειφθούν οι επιδράσεις της αιμοκάθαρσης στην κάθαρση της nevirapine. Τα Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία: Διεξήχθη μία μελέτη σταθερής κατάστασης που συγκρίνονταν 46 ασθενείς με:

ήπια ($n = 17$, Βαθμολογία κατά Ishak 1-2),

μέτρια ($n = 20$, Βαθμολογία κατά Ishak 3-4),

ή σοβαρή ($n = 9$, Βαθμολογία κατά Ishak 5-6, Child-Pugh A στους 8 ασθενείς, και για έναν ασθενή η βαθμολογία κατά Child-Pugh δεν ήταν εφαρμόσιμη)

ηπατική ίνωση ως μέτρο της ηπατικής ανεπάρκειας.

Οι ασθενείς που εξετάστηκαν ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε Viramune 200 mg δισκία άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν τη λήψη του φαρμακοκινητικού δείγματος, με μέση διάρκεια αγωγής 3,4 έτη. Σε αυτή τη μελέτη, η πολλαπλή δόση της φαρμακοκινητικής διάθεσης της nevirapine και οι 5 μεταβολίτες οξειδωσης δεν μεταβλήθηκαν.

Ωστόσο, περίπου 15% αυτών των ασθενών με ηπατική ίνωση είχαν ελάχιστα επίπεδα nevirapine σε συγκεντρώσεις πάνω από 9.000 ng/ml (2 φορές το σύνηθες μέσο ελάχιστο επίπεδο). Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την εμφάνιση τοξικότητας προκαλούμενης από το φαρμακευτικό προϊόν.

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με τη χορήγηση μιας δόσης Viramune δισκία άμεσης αποδέσμευσης σε αρνητικούς HIV ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A, $n = 6$; Child-Pugh B, $n = 4$), μία σημαντική αύξηση στην AUC της nevirapine παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή με Child-Pugh B με ασκίτη υποδεικνύοντας ότι ασθενείς με ηπατική λειτουργία που επιδεινώνεται και ασκίτη μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο συσσώρευσης της nevirapine στην συστηματική κυκλοφορία. Επειδή η nevirapine προάγει η ίδια το μεταβολισμό της με την πολλαπλή χορήγησή της, αυτή η μελέτη μιας δόσης μπορεί να μην αντικατοπτρίζει την επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στην φαρμακοκινητική των πολλαπλών δόσεων (βλ. παράγραφο 4.4). Τα Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν έχουν εκτιμηθεί σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια και πρέπει να χρησιμοποιείται Viramune άμεσης αποδέσμευσης.

Φύλο

Στην πολυεθνική μελέτη 2NN με Viramune άμεσης αποδέσμευσης, σε πληθυσμό 1.077 ασθενών διεξήχθη μια φαρμακοκινητική υπομελέτη στην οποία περιλαμβάνονταν 391 γυναίκες. Οι γυναίκες

ασθενείς έδειξαν 13.8% χαμηλότερη κάθαρση της nevirapine από ότι οι άντρες ασθενείς. Η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σχετική. Εφόσον, ούτε το σωματικό βάρος ή ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) είχαν επιρροή στην κάθαρση της nevirapine, η επίδραση του φύλλου δεν μπορεί να εξηγηθεί από το μέγεθος του σώματος.

Οι επιδράσεις του φύλλου στη φαρμακοκινητική του Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν ερευνηθεί στη μελέτη 1100.1486. Οι γυναίκες ασθενείς τείνουν να έχουν υψηλότερες κατώτερες συγκεντρώσεις (περίπου 20-30%) στις ομάδες θεραπείας με Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης και Viramune άμεσης αποδέσμευσης και Viramune άμεσης αποδέσμευσης πρέπει να χρησιμοποιείται.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της nevirapine σε ενήλικες θετικούς σε HIV-1 δε φαίνεται να αλλάζει με την ηλικία (εύρος 18-68 ετών). Η nevirapine δεν έχει συγκεκριμένα μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65. Μαύροι ασθενείς (n = 80/ ομάδα) στη μελέτη 1100.1486 έδειξαν περίπου 30% υψηλότερες κατώτερες συγκεντρώσεις από τους Καυκάσιους ασθενείς (250-325 ασθενείς/ ομάδα) στις ομάδες θεραπείας με Viramune άμεσης αποδέσμευσης και Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης σε περισσότερο από 48 εβδομάδες θεραπείας με 400 mg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που αφορούν την nevirapine έχουν εξαχθεί από δύο κύριες πηγές: μία παιδιατρική μελέτη 48 εβδομάδων στην Νότια Αφρική (BI 1100.1368) που περιελάμβανε 123 HIV-1 θετικούς ασθενείς, χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκά, ηλικίας από 3 μηνών έως 16 ετών· και μία συγκεντρωτική ανάλυση πέντε πρωτοκόλλων Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) που περιελάμβαναν 495 ασθενείς ηλικίας από 14 ημερών έως 19 ετών.

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία σε 33 ασθενείς (με εύρος ηλικίας 0.77-13.7 έτη) στην ομάδα διεξοδικής δειγματοληψίας έδειξαν ότι η κάθαρση της nevirapine αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας με τρόπο σύμφωνο με την αύξηση της επιφάνειας σώματος. Η δόση των 150 mg/m² της nevirapine BID (μετά από την αρχική περίοδο θεραπείας των δύο εβδομάδων με 150 mg/m² QD) εμφάνισε γεωμετρικό μέσο ή μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις nevirapine μεταξύ 4-6 μg/ ml (όπως στοχεύτηκε με βάση τα στοιχεία των ενηλίκων). Επιπρόσθετα, οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις της nevirapine ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο μεθόδων.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των πρωτοκόλλων 245, 356, 366, 377 και 403 των Παιδιατρικών Ομάδων Κλινικών Μελετών του AIDS (PACTG) επέτρεψε εκτιμήσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 μηνών (n = 17) που είχαν εγγραφεί σε αυτές τις μελέτες PACTG. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της nevirapine που παρατηρήθηκαν ήταν μεταξύ του εύρους που παρατηρήθηκε σε ενήλικες και του υπολοίπου παιδιατρικού πληθυσμού, αλλά παρουσίαζαν μεγαλύτερες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών, κυρίως όταν βρίσκονταν σε ηλικία 2 μηνών.

Η φαρμακοκινητική του Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης εκτιμήθηκε στη μελέτη 1100.1518. Ογδόντα πέντε ασθενείς (3 έως < 18 ετών) έλαβαν δόση Viramune άμεσης αποδέσμευσης προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος ή την επιφάνεια του σώματος για ένα ελάχιστο 18 εβδομάδων και μετά άλλαξαν σε Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης (2×100 mg, 3×100 mg ή 1×400 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά για 10 ημέρες. Τα παρατηρούμενα ποσοστά γεωμετρικού μέσου του Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με το Viramune άμεσης αποδέσμευσης ήταν ~90% για την C_{min,ss} και την AUC_{0-24,ss}, με 90% διαστήματα εμπιστοσύνης μεταξύ 80%-125%, το ποσοστό για την C_{max,ss} ήταν χαμηλότερο και σύμφωνο με τη φαρμακοτεχνική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης μιας φορές ημερησίως. Ο γεωμετρικός μέσος της σταθεροποιημένης κατάστασης πλάσματος του Viramune παρατεταμένης αποδέσμευσης οι κατώτερες συγκεντρώσεις πριν τη δόση ήταν 3.880 ng/ml, 3.310 ng/ml και 5.350 ng/ml σε ομάδες ηλικίας 3 έως < 6 ετών, 6 έως < 12 ετών και 12 έως < 18 ετών, αντίστοιχα. Συνολικά, η έκθεση σε παιδιά ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν VIRAMUNE παρατεταμένης αποδέσμευσης στη μελέτη 1100.1486.

Σε μονή δόση, μελέτες βιοδιαθεσιμότητας σε παράλληλες ομάδες (μελέτες 1100.1517 και 1100.1531), το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg και 100 mg επέδειξε χαρακτηριστικά

παρατεταμένης αποδέσμευσης της παρατεταμένης απορρόφησης και χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις, παρόμοια στα ευρήματα όταν ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 400 mg συγκρίθηκε με το δισκίο Viramune άμεσης αποδέσμευσης 200 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, εκτός από τους κινδύνους που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Σε μελέτες καρκινογένεσης, βρέθηκε ότι η nevirapine προκαλεί όγκους του ήπατος σε μύες και σε επίμυες. Τα ευρήματα αυτά σχετίζονται πιθανότατα με την ισχυρή επαγωγή ηπατικών ενζύμων από τη nevirapine και όχι με γονοτοξικό τρόπο δράσης της.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη (ως μονοϋδρική)
Υπρομελλόζη
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Αν λαμβάνονται φιάλες το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 2 μηνών από το άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία συντήρησης:

Μονάδες κυψέλης με αλουμινοφύλλο πολυβινυλοχλωριδίου (PVC)/ αλουμινίου. Κουτιά περιέχοντα 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ή 90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

ή

Υψηλής πυκνότητας πλαστική φιάλη πολυαιθυλενίου (HDPE), με πλαστικό καπάκι και ένα αλουμινοφύλλο που σφραγίζει το άνοιγμα της φιάλης.

Οι φιάλες περιέχουν 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/007 (30 δισκία, φιάλη)
EU/1/97/055/008 (30 δισκία, φιάλη)
EU/1/97/055/009 (90 δισκία, φιάλη)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Φεβρουαρίου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Δεκεμβρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Viramune 200 mg Δισκία

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
5^ο χλμ Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί Αττική, 19441
Ελλάδα

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Viramune 50 mg/5 ml Πόσιμο εναιώρημα και Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ ΤΩΝ BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 200 mg δισκία
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg nevirapine (ως άνυδρη)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία
120 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/001 [60 δισκία]
EU/1/97/055/003 [120 δισκία]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viramune 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ ΤΩΝ BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 200 mg δισκία
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg nevirapine (ως άνυδρη)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Συσκευασία έναρξης αγωγής που περιέχει 14 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viramune 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 200 mg δισκία
nevirapine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 50 mg/5 ml πόσιμο εναιώρημα
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 10 mg nevirapine (ως hemihydrate)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχονται σακχαρόζη,, σορβιτόλη, υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας, υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

240 ml πόσιμο εναιώρημα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Ανακινήστε ελαφρά πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Να χρησιμοποιείται εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viramune 50 mg/ 5 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 50 mg/5 ml πόσιμο εναιώρημα
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 10 mg nevirapine (ως hemihydrate)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχονται σακχαρόζη, σορβιτόλη, υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας, υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

240 ml πόσιμο εναιώρημα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Ανακινήστε ελαφρά πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Να χρησιμοποιείται εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 400 mg nevirapine (ως άνυδρη)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Μία φορά την ημέρα.
Καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε, διχοτομείτε ή συνθλίβετε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε εντός 2 μηνών μετά το πρώτο άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 400 mg nevirapine (ως άνυδρη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Μία φορά την ημέρα.
Καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε, διχοτομείτε ή συνθλίβετε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε εντός 2 μηνών μετά το πρώτο άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ ΤΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
nevirapine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 400 mg nevirapine (ως άνυδρη)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: περιέχει λακτόζη (βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Μία φορά την ημέρα.
Καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε, διχοτομείτε ή συνθλίβετε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/055/008 [30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης]
EU/1/97/055/009 [90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
nevirapine

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Viramune 200 mg
δισκία
nevirapine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viramune και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viramune
3. Πώς να πάρετε το Viramune
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viramune
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Viramune και ποια είναι η χρήση του

Το Viramune ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που καλούνται αντιρετροϊκά και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1).

Η δραστική ουσία του φαρμάκου σας ονομάζεται nevirapine. Το nevirapine ανήκει στην τάξη των φαρμάκων κατά του HIV που ονομάζονται μη – νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Η ανάστροφη μεταγραφάση είναι ένα ένζυμο που χρειάζεται ο ιός HIV για να πολλαπλασιαστεί. Το nevirapine σταματά τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης. Σταματώντας τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης το Viramune βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από τον HIV-1.

Το Viramune ενδείκνυται για την αγωγή των ενηλίκων, εφήβων και παιδιών κάθε ηλικίας με HIV-1 λοίμωξη. Θα πρέπει να παίρνετε το Viramune μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Εάν το Viramune έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, παρακαλούμε έχετε υπ' όψιν ότι όλες οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών απευθύνονται στο παιδί σας (στην περίπτωση αυτή παρακαλείστε να διαβάσετε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viramune

Μην πάρετε το Viramune

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nevirapine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε πάρει Viramune προηγουμένως και είχατε σταματήσει τη θεραπεία επειδή υποφέρατε από:
 - βαρύ δερματικό εξάνθημα
 - δερματικό εξάνθημα με άλλα συμπτώματα, για παράδειγμα:
 - πυρετό

- δερματικές φουσαλίδες
- στοματικά έλκη
- φλεγμονή στο μάτι
- πρήξιμο του προσώπου
- γενικό πρήξιμο
- λαχάνιασμα στην αναπνοή
- πόνο στους μυς ή στις αρθρώσεις
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πόνο στην κοιλιά
- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργία)
- φλεγμονή στο συκώτι (ηπατίτιδα).
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν είχατε στο παρελθόν σταματήσει την αγωγή με Viramune λόγω αλλαγών στη λειτουργία του ήπατος σας
- εάν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει μια φυτική ουσία που λέγεται St John's Wort (*Hypericum perforatum*). Αυτή η φυτική ουσία μπορεί να εμποδίσει την πλήρη δράση του Viramune.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viramune.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων αγωγής με Viramune είναι πολύ σημαντικό εσείς και ο γιατρός σας να προσέχετε για την εμφάνιση συμπτωμάτων από το ήπαρ ή αντιδράσεων από το δέρμα. Αυτά μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή. Είστε σε υψηλότερο κίνδυνο για τέτοια αντίδραση κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της αγωγής.

Εάν εμφανίσετε σοβαρής μορφής εξάνθημα ή υπερευαισθησία (αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να έχουν τη μορφή εξανθήματος) συνοδευόμενου από άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως

- πυρετό,
- δερματικές φουσαλίδες,
- στοματικά έλκη,
- φλεγμονή στο μάτι,
- οίδημα προσώπου,
- γενικευμένο οίδημα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες,
- γενικευμένη κακουχία,
- ή κοιλιακό άλγος

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΤΑΜΑΤΗΣΕΤΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ VIRAMUNE ΚΑΙ ΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΕΤΕ με τον γιατρό σας ΑΜΕΣΩΣ διότι τέτοιου είδους αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή να οδηγήσουν σε θάνατο.

Εάν είχατε ποτέ μόνο ήπια μορφής εξάνθημα χωρίς καμία άλλη αντίδραση παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Viramune.

Αν εμφανίσετε συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη του ήπατος, όπως:

- ανορεξία,
- τάση προς έμετο (ναυτία),
- έμετο,
- ωχρό δέρμα (ίκτερο),
- κοιλιακό άλγος

πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του Viramune και να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενώ λαμβάνετε το Viramune, ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VIRAMUNE ξανά χωρίς να απευθυνθείτε στον

γιατρό σας.

Πρέπει να πάρετε τη δόση Viramune όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό εντός των πρώτων 14 ημερών της θεραπείας (βλ. περισσότερες πληροφορίες στο «Πώς να πάρετε το Viramune»).

Οι ακόλουθοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικών προβλημάτων:

- γυναίκες
- μολυσμένοι με ηπατίτιδα Β ή C
- μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας
- ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν με υψηλό αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της αγωγής με VIRAMUNE (γυναίκες με περισσότερα από 250 κύτταρα/mm³, άντρες με περισσότερα από 400 κύτταρα/mm³)
- ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος και υψηλές τιμές CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με Viramune (γυναίκες: περισσότερα από 250 κύτταρα/mm³, άντρες περισσότερα από 400 κύτταρα/mm³).

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης (προσδιορισμός της νόσου AIDS), ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

Μεταβολές του σωματικού λίπους μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε μεταβολές στο σωματικό λίπος (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να εμφανίσουν μια ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή εξασθένιση του ανοσοποιητικού συστήματος και ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν παίρνετε nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας καθώς μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει τα λευκοκύτταρά σας.

Μην πάρετε το Viramune ύστερα από έκθεση στον HIV εκτός εάν έχει διαγνωστεί ότι έχετε τον HIV και σας έχει καθοδηγήσει να πράξετε έτσι ο γιατρός σας.

Η prednisone δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του εξανθήματος που σχετίζεται με το Viramune.

Εάν παίρνετε από του στόματος αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι») ή άλλες ορμονικές μεθόδους ελέγχου γεννήσεων κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viramune, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντισύλληψη με φράγμα (π.χ. προφυλακτικά) επιπλέον για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και την περαιτέρω μετάδοση του ιού HIV.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με μετα – εμμηνοπαυσιακές ορμόνες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν παίρνετε ή έχει συνταγογραφηθεί για εσάς rifampicin για τη θεραπεία της φυματίωσης παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο με το Viramune.

Παιδιά και έφηβοι

Το Viramune δισκία μπορεί να ληφθεί από:

- παιδιά 16 ετών και άνω
- παιδιά κάτω των 16 ετών τα οποία:
 - έχουν σωματικό βάρος 50 kg και άνω
 - ή έχουν επιφάνεια του σώματός τους πάνω από 1.25 τετραγωνικά μέτρα.

Για παιδιά μικρότερης ηλικίας κυκλοφορεί σε υγρή μορφή το πόσιμο εναιώρημα.

Άλλα φάρμακα και Viramune

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, πριν αρχίσετε να παίρνετε Viramune. Ο/η γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί κατά πόσον αυτά τα φάρμακα έχουν ακόμη τη δράση τους και να προσαρμόσει τις δόσεις. Διαβάστε προσεκτικά τα φύλλο οδηγιών όλων των άλλων HIV φαρμακευτικών προϊόντων που παίρνετε σε συνδυασμό με το Viramune.

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει:

- St John's wort (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- rifampicin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- rifabutin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- μακρολίδες π.χ. κλαριθρομυκίνη (φάρμακο για την αγωγή βακτηριακών λοιμώξεων)
- fluconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- ketoconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- itraconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- μεθαδόνη (φάρμακο για την αγωγή σε εθισμό από οπιοειδή)
- βαρφαρίνη (φάρμακο για την μείωση της δημιουργίας θρόμβων του αίματος)
- ορμονικά αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι»)
- atazanavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- lopinavir/ ritonavir (φάρμακο για την αγωγή HIV λοίμωξης)
- fosamprenavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- efavirenz (φάρμακο για την αγωγή HIV λοίμωξης)
- etravirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- rilpivirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- zidovudine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- elvitegravir/cobicistat (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί προσεκτικά την επίδραση του Viramune και οποιουδήποτε από αυτά τα φάρμακα εάν τα παίρνετε ταυτόχρονα.

Εάν κάνετε αιμοκάθαρση, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει προσαρμογή της δόσεως του Viramune. Αυτό διότι το Viramune μπορεί μερικώς να απομακρυνθεί από το αίμα σας λόγω της αιμοκάθαρσης.

Λήψη του Viramune με τροφή και ποτό

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην λήψη του Viramune με τροφή και ποτό.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να εμφανίσετε κόπωση ενώ παίρνετε το Viramune. Να δείξετε προσοχή όταν επιδίδεστε σε δραστηριότητες όπως οδήγηση, χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε κόπωση θα πρέπει να αποφύγετε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση, η χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το Viramune περιέχει λακτόζη και νάτριο

Τα δισκία Viramune περιέχουν λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος).

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Τα δισκία Viramune περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Viramune

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Viramune μόνο του. Θα πρέπει να το παίρνετε με τουλάχιστον άλλα δύο αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δόση:

Η δοσολογία είναι ένα δισκίο των 200 mg την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες της θεραπείας («αρχική περίοδος θεραπείας»). Μετά από 14 ημέρες, η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο των 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Είναι πολύ σημαντικό να παίρνετε μόνο ένα δισκίο Viramune την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες («αρχική περίοδος θεραπείας»). Εάν εμφανίσετε κάποιο εξάνθημα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, μην αυξήσετε τη δόση, αλλά συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Η «αρχική περίοδος θεραπείας» των 14 ημερών έχει δείχθει ότι μειώνει τον κίνδυνο δερματικού εξανθήματος.

Καθώς το Viramune πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα κατά του HIV, θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες για τα άλλα φάρμακα σας προσεκτικά. Αυτές βρίσκονται στο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Το Viramune είναι επίσης διαθέσιμο σε υγρή μορφή ως πόσιμο εναιώρημα, η οποία συνιστάται ιδιαίτερα εάν:

- υπάρχει πρόβλημα κατάποσης των δισκίων
- ή είστε παιδί με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg
- ή είστε παιδί με επιφάνεια σώματος μικρότερη από 1.25 τετραγωνικά μέτρα (ο γιατρός σας θα υπολογίσει την επιφάνεια του σώματος σας).

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Viramune για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός σας.

Όπως εξηγείται στο *‘Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις’*, παραπάνω, ο γιατρός θα σας παρακολουθεί μέσω εξετάσεων του ήπατος ή για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως το εξάνθημα. Ανάλογα με την εξέλιξη ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή με Viramune. Ο γιατρός σας είναι πιθανό επίσης στη συνέχεια να αποφασίσει επανάληψη της αγωγής με μικρότερες δόσεις.

Να παίρνετε το Viramune δισκία μόνο από το στόμα. Μην μασάτε τα δισκία σας. Μπορείτε να πάρετε το Viramune με φαγητό ή χωρίς φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Viramune από την κανονική

Μην παίρνετε περισσότερο Viramune από αυτό που συνταγογράφησε ο γιατρός σας και περιγράφεται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Επί του παρόντος υπάρχουν λίγες πληροφορίες για τα αποτελέσματα λήψης υπερβολικής δόσης Viramune. Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας σε περίπτωση που πάρετε μεγαλύτερη δόση Viramune από την κανονική.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viramune

Προσπαθήστε να μη παραλείψετε κάποια δόση. Εάν αντιληφθείτε ότι έχετε παραλείψει μια δόση εντός 8 ωρών από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, πάρτε τη δόση που χάσατε όσο το δυνατόν πιο γρήγορα. Εάν έχουν περάσει πάνω από 8 ώρες από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, λάβετε μόνο την επόμενη κανονική σας δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Viramune

Η λήψη όλων των δόσεων στους κατάλληλους χρόνους:

- αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αντιρετροϊκών φαρμάκων
- μειώνει τις πιθανότητες η HIV λοίμωξη σας να γίνει ανθεκτική στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Viramune κανονικά όπως περιγράφεται παραπάνω εκτός και αν ο γιατρός σας, σας δώσει την οδηγία να διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Viramune για περισσότερες από 7 ημέρες, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες να αρχίσετε ξανά την *‘αρχική περίοδο θεραπείας’* των 14 ημερών (που περιγράφηκε παραπάνω) πριν να επιστρέψετε στη δοσολογία των δύο φορές ημερησίως.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω στο *‘Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις’* οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Viramune είναι βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις και σοβαρή ηπατική βλάβη. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας με Viramune. Ως εκ τούτου, αυτή είναι μία σημαντική περίοδος που απαιτεί στενή επίβλεψη από τον γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε εξάνθημα ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας.

Όταν εμφανίζεται εξάνθημα, συνήθως είναι ήπιου έως μέτριου βαθμού. Παρ'όλα αυτά, σε ορισμένους ασθενείς ένα εξάνθημα, το οποίο εμφανίζεται ως δερματική αντίδραση συνοδευόμενη από φυσαλίδες, μπορεί να είναι σοβαρό ή και απειλητικό για τη ζωή (σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση) και θάνατοι έχουν καταγραφεί. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρού εξανθήματος, καθώς και ήπιου έως μέτριου βαθμού εξανθήματος συμβαίνουν μέσα στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας.

Εάν εμφανίσετε εξάνθημα και επίσης ναυτία πρέπει να σταματήσετε την αγωγή και να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως.

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργίας). Αυτού του είδους οι αντιδράσεις μπορεί να έχουν τη μορφή αναφυλαξίας (μια σοβαρή μορφή αλλεργικής αντίδρασης) με συμπτώματα όπως:

- εξάνθημα
- οίδημα του προσώπου
- δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμο)
- αναφυλακτική καταπληξία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί επίσης να εμφανισθούν όπως εξάνθημα συνοδευόμενο από άλλες παρενέργειες όπως:

- πυρετό
- δερματικές φυσαλίδες
- στοματικές βλάβες
- φλεγμονή στο μάτι
- οίδημα προσώπου
- γενικευμένο οίδημα
- δυσκολία στην αναπνοή
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες
- μείωση των του αριθμού των λευκοκυττάρων (κοκκιοκυτταροπενία)
- γενικευμένη κακουχία ή σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ ή στους νεφρούς (ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια).

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, αν εμφανίσετε εξάνθημα και οποιαδήποτε άλλη παρενέργεια τύπου αντίδρασης υπερευαισθησίας (αλλεργικής αντίδρασης). Τέτοιου είδους αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Με τη χρήση του Viramune έχουν αναφερθεί διαταραχές λειτουργίας του ήπατος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν μερικές περιπτώσεις φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδας), η οποία μπορεί να είναι αιφνίδια και σφοδρή (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) και ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα θάνατο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω κλινικά συμπτώματα βλάβης του ήπατος:

- ανορεξία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- έμετο
- ωχρό δέρμα (ίκτερος)
- κοιλιακό άλγος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια έχουν εμφανισθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν Viramune:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- εξάνθημα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (κοκκιοκυτταροπενία)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- κεφαλαλγία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- έμετος
- κοιλιακό άλγος
- χαλαρά κόπρανα (διάρροια)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- αίσθημα κόπωσης
- πυρετός
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του ήπατος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αλλεργική αντίδραση χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή (σύσπαση των βρόγχων) ή αναφυλακτικό σοκ
- μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- ωχρο δέρμα (ίκτερος)
- σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα (σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- εξάνθημα (κνίδωση)
- οίδημα κάτω από το δέρμα (αγγειοοίδημα)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μειωμένος φωσφόρος αίματος
- αυξημένη πίεση του αίματος

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- αιφνίδια και σφοδρή φλεγμονή του ήπατος (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα)
- φαρμακευτική αντίδραση με συστηματικά συμπτώματα (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα)

Επίσης, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Viramune χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες:

- μειωμένοι αριθμοί των ερυθροκυττάρων ή των αιμοπεταλίων
- φλεγμονή του παγκρέατος
- μείωση ή μη φυσιολογική αισθητικότητα του δέρματος.

Οι περιπτώσεις αυτές συσχετίζονται συνήθως με τους άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και αναμένεται να συμβούν όταν το Viramune χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, εν τούτοις αυτές οι περιπτώσεις δεν είναι πιθανό να οφείλονται στη θεραπεία με Viramune.

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Μπορεί να επέλθει μια μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων του αίματος (ακοκκιοκυτταραιμία), η οποία είναι πιο συχνή σε παιδιά. Μια μείωση στα ερυθροκύτταρα (αναιμία), η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία με nevirapine, επίσης παρατηρείται πιο συχνά στα παιδιά. Όπως και στην περίπτωση συμπτωμάτων εξανθήματος, παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viramune

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο blister μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viramune

- Η δραστική ουσία είναι το nevirapine. Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg nevirapine
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
 - λακτόζη (ως μονοϋδρική),
 - ποβιδόνη K25,
 - γλυκολικό άμυλο νατρίου,
 - κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου,
 - στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του Viramune και περιεχόμενα της συσκευασίας

Λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία. Η μία πλευρά φέρει τον κωδικό «54 193», με μία γραμμή να διαχωρίζει το «54» και το «193». Η άλλη πλευρά φέρει το λογότυπο της εταιρείας. Η εγκοπή δεν χρησιμεύει για τη θραύση του δισκίου.

Το Viramune δισκία παρέχεται σε blisters, με 14, 60 και 120 δισκία ανά κουτί. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Viramune είναι επίσης διαθέσιμο και με τη μορφή πόσιμου εναιωρήματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία



Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
5^ο χλμ Παιανίας – Μαρκοπούλου
Κορωπί Αττική, 19441
Ελλάδα

ή

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Viramune 50 mg/ 5 ml πόσιμο εναιώρημα nevirapine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viramune και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viramune
3. Πώς να πάρετε το Viramune
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viramune
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Viramune και ποια είναι η χρήση του

Το Viramune ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που καλούνται αντιρετροϊκά και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1).

Η δραστική ουσία του φαρμάκου σας ονομάζεται nevirapine. Το nevirapine ανήκει στην τάξη των φαρμάκων κατά του HIV που ονομάζονται μη – νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Η ανάστροφη μεταγραφάση είναι ένα ένζυμο που χρειάζεται ο ιός HIV για να πολλαπλασιαστεί. Το nevirapine σταματά τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης. Σταματώντας τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης το Viramune βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από τον HIV-1.

Το Viramune ενδείκνυται για την αγωγή των ενηλίκων, εφήβων και παιδιών κάθε ηλικίας με HIV-1 λοίμωξη. Θα πρέπει να παίρνετε το Viramune σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Εάν το Viramune έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, παρακαλούμε έχετε υπ' όψιν ότι όλες οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών απευθύνονται στο παιδί σας (διαβάστε «το παιδί σας» αντί για «εσείς»).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viramune

Μην πάρετε το Viramune

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nevirapine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε πάρει Viramune προηγουμένως και είχατε σταματήσει τη θεραπεία επειδή υποφέρατε από:
 - βαρύ δερματικό εξάνθημα
 - δερματικό εξάνθημα με άλλα συμπτώματα, για παράδειγμα:
 - πυρετό

- δερματικές φουσαλίδες
- στοματικά έλκη
- φλεγμονή στο μάτι
- πρήξιμο του προσώπου
- γενικό πρήξιμο
- λαχάνιασμα στην αναπνοή
- πόνο στους μυς ή στις αρθρώσεις
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πόνο στην κοιλιά
- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργία)
- φλεγμονή στο συκώτι (ηπατίτιδα).
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν είχατε στο παρελθόν σταματήσει την αγωγή με Viramune λόγω αλλαγών στη λειτουργία του ήπατος σας
- εάν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει τη φυτική ουσία St John's Wort (*Hypericum perforatum*). Αυτή η φυτική ουσία μπορεί να εμποδίσει την πλήρη δράση του Viramune.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viramune.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων αγωγής με Viramune είναι πολύ σημαντικό εσείς και ο γιατρός σας να προσέχετε για την εμφάνιση συμπτωμάτων από το ήπαρ ή αντιδράσεων από το δέρμα. Αυτά μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή. Είστε σε υψηλότερο κίνδυνο για τέτοια αντίδραση κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της αγωγής.

Εάν εμφανίσετε σοβαρής μορφής εξάνθημα ή υπερευαισθησία (αλλεργικές αντιδράσεις) που μπορεί να έχουν τη μορφή εξανθήματος συνοδευόμενου από άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως

- πυρετό,
- δερματικές φουσαλίδες,
- στοματικά έλκη,
- φλεγμονή στο μάτι,
- οίδημα προσώπου,
- γενικευμένο οίδημα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες,
- γενικευμένη κακουχία,
- ή κοιλιακό άλγος

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΤΑΜΑΤΗΣΕΤΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ VIRAMUNE ΚΑΙ ΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΕΤΕ με τον γιατρό σας ΑΜΕΣΩΣ διότι τέτοιου είδους αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή να οδηγήσουν σε θάνατο.

Εάν είχατε ποτέ μόνο ήπια μορφής εξάνθημα χωρίς καμία άλλη αντίδραση παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Viramune.

Αν εμφανίσετε συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη του ήπατος, όπως:

- ανορεξία,
- τάση προς έμετο (ναυτία),
- έμετο,
- ωχρό δέρμα (ίκτερο),
- κοιλιακό άλγος,

πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του Viramune και να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως. Εάν εμφανίσετε σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενώ λαμβάνετε το Viramune, ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VIRAMUNE ξανά χωρίς να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Πρέπει να πάρετε τη δόση Viramune όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό εντός των πρώτων 14 ημερών της θεραπείας (βλ. περισσότερες

πληροφορίες στο «Πώς να πάρετε το Viramune»).

Οι ακόλουθοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικών προβλημάτων:

- γυναίκες
- μολυσμένοι με ηπατίτιδα Β ή C
- μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας
- ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν με υψηλό αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της αγωγής με Viramune (γυναίκες με περισσότερα από 250 κύτταρα/ mm³, άντρες με περισσότερα από 400 κύτταρα/ mm³.)
- ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος και υψηλές τιμές CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με Viramune (γυναίκες: περισσότερα από 250 κύτταρα/mm³, άντρες περισσότερα από 400 κύτταρα/mm³).

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (προσδιορισμός της νόσου AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

Μεταβολές του σωματικού λίπους μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε μεταβολές στο σωματικό λίπος (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί εμφανίσουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη παροχής αίματος στο οστό. Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος και ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν παίρνετε nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας καθώς μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει τα λευκοκύτταρά σας.

Μην πάρετε το Viramune ύστερα από έκθεση στον HIV εκτός αν έχει διαγνωστεί ότι έχετε τον HIV και σας έχει καθοδηγήσει να πράξετε έτσι ο γιατρός σας.

Η prednisone δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του εξανθήματος που σχετίζεται με το Viramune.

Εάν παίρνετε από του στόματος αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι») ή άλλες ορμονικές μεθόδους ελέγχου γεννήσεων κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viramune, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντισύλληψη με φράγμα (π.χ. προφυλακτικά) επιπλέον για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και την περαιτέρω μετάδοση του ιού HIV.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με μετα – εμμηνοπαυσιακές ορμόνες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν παίρνετε ή έχει συνταγογραφηθεί για εσάς rifampicin για τη θεραπεία της φυματίωσης παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο με το Viramune.

Παιδιά και έφηβοι

Το Viramune πόσιμο εναιώρημα μπορεί να ληφθεί από παιδιά όλων των ηλικιακών ομάδων. Πάντοτε να ακολουθείτε τις ακριβείς οδηγίες χορήγησης του Viramune που σας έδωσε ο γιατρός του παιδιού σας.

Το Viramune είναι επίσης διαθέσιμο με τη μορφή δισκίων. Τα δισκία Viramune μπορούν να ληφθούν από:

- παιδιά ηλικίας 16 ετών και άνω
- παιδιά κάτω των 16 ετών που:
 - ζυγίζουν 50 kg ή περισσότερο
 - ή έχουν η επιφάνεια σώματος πάνω από 1,25 τετραγωνικά μέτρα.

Άλλα φάρμακα και Viramune

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, πριν αρχίσετε να παίρνετε Viramune. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί κατά πόσον αυτά τα φάρμακα έχουν ακόμη τη δράση τους και να προσαρμόσει τις δόσεις. Διαβάστε προσεκτικά τα φύλλα οδηγιών όλων των άλλων HIV φαρμακευτικών προϊόντων που παίρνετε σε συνδυασμό με το Viramune.

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει:

- St John's wort (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- rifampicin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- rifabutin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- μακρολίδες π.χ. κλαριθρομυκίνη (φάρμακο για την αγωγή βακτηριακών λοιμώξεων)
- fluconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- ketoconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- itraconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- μεθαδόνη (φάρμακο για την αγωγή σε εθισμό από οπιοειδή)
- βαρφαρίνη (φάρμακο για την μείωση της δημιουργίας θρόμβων του αίματος)
- ορμονικά αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι»)
- atazanavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία HIV λοίμωξης)
- lopinavir/ ritonavir (φάρμακο για την αγωγή HIV λοίμωξης)
- fosamprenavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία HIV λοίμωξης)
- efavirenz (φάρμακο για την αγωγή HIV λοίμωξης)
- etravirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- rilpivirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- zidovudine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- elvitegravir/cobicistat (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί προσεκτικά την επίδραση του Viramune και οποιουδήποτε από αυτά τα φάρμακα εάν τα παίρνετε ταυτόχρονα.

Εάν κάνετε αιμοκάθαρση, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει προσαρμογή της δόσεως του Viramune. Αυτό διότι το Viramune μπορεί μερικώς να απομακρυνθεί από το αίμα σας λόγω της αιμοκάθαρσης.

Λήψη του Viramune με τροφή και ποτό

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην λήψη του Viramune με τροφή και ποτό.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να εμφανίσετε κόπωση ενώ παίρνετε το Viramune. Να δείξετε προσοχή όταν επιδίδεστε σε δραστηριότητες όπως οδήγηση, χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε κόπωση θα πρέπει να αποφύγετε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση, η χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το Viramune περιέχει σακχαρόζη, σορβιτόλη, υδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα, υδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα και νάτριο

Το Viramune πόσιμο εναιώρημα περιέχει 150 mg σουκρόζης ανά ml. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Μπορεί να είναι επιβλαβές στα δόντια. Το Viramune πόσιμο εναιώρημα περιέχει 162 mg σορβιτόλης σε κάθε ml. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το Viramune πόσιμο εναιώρημα περιέχει υδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και υδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα. Αυτά τα έκδοχα μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις με την πάροδο του χρόνου.

Το Viramune πόσιμο εναιώρημα περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Viramune

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Viramune μόνο του. Θα πρέπει να το παίρνετε με τουλάχιστον άλλα δύο αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δοσολογία είναι ίδια για όλους τους ενήλικες (20 ml).

Ο γιατρός του παιδιού σας θα υπολογίσει τη δόση για το παιδί σας. Ο υπολογισμός γίνεται με βάση την ηλικία και το βάρος του σώματος ή την επιφάνεια του σώματος του παιδιού σας. Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός του παιδιού σας έχει πει σαφώς τη δόση που πρέπει να δώσετε στο παιδί σας.

Για ενήλικες

Η κανονική δοσολογία για ενήλικες είναι 20 ml (200 mg) μια φορά την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες της αγωγής («αρχική περίοδος θεραπείας»). Μετά από 14 ημέρες, η συνήθης δοσολογία είναι ένα 20 ml (200 mg) δύο φορές την ημέρα.

Είναι πολύ σημαντικό να παίρνετε μόνο 20 ml Viramune την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες («αρχική περίοδος θεραπείας»). Εάν εμφανίσετε κάποιο εξάνθημα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, μην αυξήσετε τη δόση, αλλά συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Το Viramune διατίθεται επίσης ως δισκία 200 mg για ενήλικες (ηλικίας 16 ετών και άνω).

Για παιδιά

Η δόση για παιδιά είναι 4 mg/kg ανά βάρος σώματος ή 150 mg/m² ανά επιφάνεια σώματος μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες της αγωγής («αρχική περίοδος θεραπείας»). Στη συνέχεια το παιδί σας θα αλλάξει σε δοσολογικό σχήμα χορήγησης δύο φορές την ημέρα και ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει την κατάλληλη δόση με βάση το βάρος ή την επιφάνεια σώματος του παιδιού σας.

Είναι πολύ σημαντικό το παιδί σας να παίρνει Viramune μόνο μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες («αρχική περίοδος θεραπείας»). Εάν το παιδί σας εμφανίσει κάποιο εξάνθημα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, μην αυξήσετε τη δόση, αλλά συμβουλευθείτε τον γιατρό του παιδιού σας.

Το Viramune διατίθεται επίσης ως 200 mg δισκία για μεγαλύτερα παιδιά, κυρίως εφήβους, που έχουν βάρος πάνω από 50 kg ή έχουν επιφάνεια σώματος πάνω από 1.25 m². Ο γιατρός του παιδιού σας θα σας πληροφορήσει ακριβώς για τη σωστή δόση για το παιδί σας. Ο γιατρός του παιδιού σας θα ελέγχει συνεχώς το βάρος ή την επιφάνεια σώματος του παιδιού σας για να διασφαλίζει τη σωστή δόση χορήγησης. Εάν έχετε αμφιβολίες παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας.

Το πόσιμο εναιώρημα Viramune πρέπει να ανακινείται ελαφρά πριν από τη χορήγηση. Μετρήστε την ακριβή δόση με την χρήση σύριγγας.

Εάν είσθε ενήλικας και επιλέξετε να χρησιμοποιείτε άλλη συσκευή υπολογισμού (πχ. κύπελλο ή κουτάλι του γλυκού) βεβαιωθείτε ότι λαμβάνετε όλη τη δόση. Αυτό διότι μια μικρή ποσότητα Viramune μπορεί να παραμείνει στο κύπελλο ή το κουτάλι. Για τον σκοπό αυτό, ξεπλύνετε σχολαστικά τη χρησιμοποιημένη συσκευή με νερό και πιείτε το.

Η δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από του στόματος και δοσιμετρικό κύπελλο δεν παρέχονται με το πόσιμο εναιώρημα Viramune. Ζητήστε από τον φαρμακοποιό σας μια σύριγγα ή ένα κύπελλο εάν δεν έχετε.

Η «αρχική περίοδος θεραπείας» των 14 ημερών έχει δείχθει ότι μειώνει τον κίνδυνο δερματικού εξανθήματος.

Καθώς το Viramune πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα κατά του HIV, θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες για τα άλλα φάρμακα σας προσεκτικά. Αυτές βρίσκονται στο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Viramune για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός.

Όπως εξηγείται στο 'Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις', παραπάνω, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί μέσω εξετάσεων του ήπατος ή για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως το εξάνθημα. Ανάλογα με την εξέλιξη ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή με Viramune. Ο γιατρός σας είναι πιθανό επίσης στη συνέχεια να αποφασίσει επανάληψη της αγωγής με μικρότερες δόσεις.

Το Viramune πόσιμο εναιώρημα είναι σε μορφή υγρού εναιωρήματος και θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο από το στόμα.

Ανακινήστε τη φιάλη ελαφρά πριν πάρετε το φάρμακο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Viramune από την κανονική

Μην πάρετε περισσότερο Viramune από αυτό που συνταγογράφησε ο γιατρός σας και αυτό που περιγράφεται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Επί του παρόντος υπάρχουν λίγες πληροφορίες για τα

αποτελέσματα λήψης υπερβολικής δόσης Viramune. Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας σε περίπτωση που πάρετε μεγαλύτερη δόση Viramune από την κανονική.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viramune

Προσπαθήστε να μην παραλείψετε κάποια δόση. Εάν αντιληφθείτε ότι έχετε παραλείψει μια δόση εντός 8 ωρών από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, πάρτε τη δόση που χάσατε όσο το δυνατόν πιο γρήγορα. Εάν το αντιληφθείτε σε περισσότερο από 8 ώρες από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, λάβετε μόνο την επόμενη κανονική σας δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Viramune

Η λήψη όλων των δόσεων στους κατάλληλους χρόνους:

- αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των αντιρετροϊκών σας φαρμάκων -
- μειώνει τις πιθανότητες η HIV λοίμωξη σας να γίνει ανθεκτική στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Viramune σωστά, όπως περιγράφεται ανωτέρω, εκτός και εάν ο γιατρός σας, σας δώσει την οδηγία να διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν εσείς σταματήσετε να παίρνετε το Viramune για περισσότερες από 7 ημέρες, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες να αρχίσετε ξανά την 'αρχική περίοδο θεραπείας' των 14 ημερών (που περιγράφηκε παραπάνω) πριν να επιστρέψετε στη δοσολογία των δύο φορές ημερησίως.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθ'αυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές. Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω στο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Viramune είναι βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις και σοβαρή ηπατική βλάβη. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας με Viramune. Ως εκ τούτου, αυτή είναι μία σημαντική περίοδος που απαιτεί στενή επίβλεψη από τον γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε εξάνθημα, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας.

Όταν εμφανίζεται εξάνθημα, συνήθως είναι ήπιου έως μέτριου βαθμού. Παρ'όλα αυτά, σε ορισμένους ασθενείς ένα εξάνθημα, το οποίο εμφανίζεται ως δερματική αντίδραση συνοδευόμενη από φυσαλίδες, μπορεί να είναι σοβαρό ή και απειλητικό για τη ζωή (σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση) και θάνατοι έχουν καταγραφεί. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρού εξανθήματος, καθώς και ήπιου έως μέτριου βαθμού εξανθήματος συμβαίνουν μέσα στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας.

Εάν εμφανίσετε εξάνθημα και επίσης ναυτία πρέπει να σταματήσετε την αγωγή και να επισκεφθείτε τον γιατρό σας όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Δώστε ιδιαίτερη προσοχή σε οποιαδήποτε εξανθήματα εμφανίσει το παιδί σας. Αν και μπορεί να σας φαίνονται φυσιολογικά (όπως το απλό βρεφικό εξάνθημα), στην πραγματικότητα μπορεί να είναι εξανθήματα που οφείλονται στο Viramune. Σε περίπτωση αμφιβολίας συμβουλευθείτε τον γιατρό του παιδιού σας.

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργίας). Αυτού του είδους οι αντιδράσεις μπορεί να έχουν τη μορφή αναφυλαξίας (μια σοβαρή μορφή αλλεργικής αντίδρασης) με συμπτώματα όπως:

- εξάνθημα
- οίδημα του προσώπου
- δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμο)
- αναφυλακτική καταπληξία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί επίσης να εμφανισθούν όπως:

- πυρετός
- δερματικές φουσαλίδες
- στοματικές βλάβες
- φλεγμονή στο μάτι
- οίδημα προσώπου
- γενικευμένο οίδημα
- δυσκολία στην αναπνοή
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (κοκκιοκυτταροπενία)
- γενικευμένη κακουχία
- σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ ή στους νεφρούς (ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια).

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, αν εμφανίσετε εξάνθημα και οποιοδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια αντίδρασης υπερευαισθησίας(αλλεργικής αντίδρασης). Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Με τη χρήση του Viramune έχουν αναφερθεί διαταραχές λειτουργίας του ήπατος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν μερικές περιπτώσεις φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδα), η οποία μπορεί να είναι αιφνίδια και σφοδρή (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) και ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα το θάνατο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω κλινικά συμπτώματα βλάβης του ήπατος:

- ανορεξία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- έμετο
- ωχρο δέρμα (ίκτερος)
- κοιλιακό άλγος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια έχουν εμφανισθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν Viramune:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- εξάνθημα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (κοκκιοκυτταροπενία)
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- κεφαλαλγία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- έμετος
- κοιλιακό άλγος
- χαλαρά κόπρανα (διάρροια)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- αίσθημα κόπωσης
- πυρετός
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του ήπατος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αλλεργική αντίδραση χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή (σύσπαση των βρόγχων) ή αναφυλακτικό σοκ
- μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- ωχρο δέρμα (ίκτερος)
- σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα (σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- εξάνθημα (κνίδωση)
- οίδημα κάτω από το δέρμα (αγγειοοίδημα)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μειωμένος φωσφόρος αίματος
- αυξημένη πίεση του αίματος

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- αιφνίδια και σφοδρή φλεγμονή του ήπατος (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα)
- φαρμακευτική αντίδραση με συστηματικά συμπτώματα (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα)

Επίσης, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Viramune χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες:

- μειωμένοι αριθμοί των ερυθροκυττάρων ή των αιμοπεταλίων
- φλεγμονή του παγκρέατος
- μείωση ή μη φυσιολογική αισθητικότητα του δέρματος.

Οι περιπτώσεις αυτές συσχετίζονται συνήθως με τους άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και αναμένεται να συμβούν όταν το Viramune χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Εν τούτοις, αυτές οι περιπτώσεις δεν είναι πιθανό να οφείλονται στη θεραπεία με Viramune.

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Μπορεί να επέλθει μια μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων του αίματος (ακοκκιοκυτταραιμία), η οποία είναι πιο συχνή σε παιδιά. Μια μείωση στα ερυθροκύτταρα (αναιμία), η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία με nevirapine, επίσης παρατηρείται πιο συχνά στα παιδιά. Όπως και στην περίπτωση συμπτωμάτων εξανθήματος, παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viramune

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Το Viramune πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα του.

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viramune

- Η δραστική ουσία είναι το nevirapine. Κάθε 5 ml περιέχουν 50 mg της δραστικής ουσίας nevirapine (ως hemihydrate)
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - καρβομερές,
 - υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας,
 - υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας,
 - σορβιτόλη,
 - σακχαρόζη,
 - πολυσορβικό 80,
 - υδροξείδιο του νατρίου και
 - ύδωρ.

Εμφάνιση του Viramune και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Viramune πόσιμο εναιώρημα είναι λευκό έως υποκίτρινο ομοιογενές εναιώρημα.

Το Viramune πόσιμο εναιώρημα παρέχεται σε πλαστικές φιάλες ως εναιώρημα για από του στόματος χρήση, με 240 ml εναιωρήματος ανά φιάλη.

Το Viramune είναι επίσης διαθέσιμο και με τη μορφή δισκίων των 200 mg για μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

ή

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Viramune 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης nevirapine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Viramune και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viramune
3. Πώς να πάρετε το Viramune
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viramune
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Viramune και ποια είναι η χρήση του

Το Viramune ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που καλούνται αντιρετροϊκά και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1).

Η δραστική ουσία του φαρμάκου σας ονομάζεται nevirapine. Το nevirapine ανήκει στην τάξη των φαρμάκων κατά του HIV που ονομάζονται μη – νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Η ανάστροφη μεταγραφάση είναι ένα ένζυμο που χρειάζεται ο ιός HIV για να πολλαπλασιαστεί. Το nevirapine σταματά τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης. Σταματώντας τη λειτουργία της ανάστροφης μεταγραφάσης το Viramune βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης από τον HIV-1.

Το Viramune ενδείκνυται για την αγωγή των ενηλίκων, εφήβων και παιδιών τριών ετών και άνω και ικανά να καταπίνουν δισκία. Θα πρέπει να παίρνετε το Viramune μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μόνο μετά από θεραπεία δύο εβδομάδων με ένα άλλο τύπου Viramune (δισκία άμεσης αποδέσμευσης ή εναιώρημα) εκτός εάν παίρνετε ήδη Viramune και αλλάξετε θεραπεία στη μορφή της παρατεταμένης αποδέσμευσης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viramune

Μην πάρετε το Viramune

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nevirapine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε πάρει Viramune προηγουμένως και είχατε σταματήσει τη θεραπεία επειδή υποφέρατε από:
 - βαρύ δερματικό εξάνθημα
 - δερματικό εξάνθημα με άλλα συμπτώματα, για παράδειγμα:

- πυρετό
- δερματικές φουσαλίδες
- στοματικά έλκη
- φλεγμονή στο μάτι
- πρήξιμο του προσώπου
- γενικό πρήξιμο
- λαχάνιασμα στην αναπνοή
- πόνο στους μυς ή στις αρθρώσεις
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- πόνο στην κοιλιά
- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργία)
- φλεγμονή στο συκώτι (ηπατίτιδα).
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν είχατε στο παρελθόν σταματήσει την αγωγή με Viramune λόγω αλλαγών στη λειτουργία του ήπατος σας
- εάν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει μια φυτική ουσία που λέγεται St John's Wort (*Hypericum perforatum*). Αυτή η φυτική ουσία μπορεί να εμποδίσει την πλήρη δράση του Viramune.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viramune.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων αγωγής με Viramune είναι πολύ σημαντικό εσείς και ο γιατρός σας να προσέχετε για την εμφάνιση συμπτωμάτων από το ήπαρ ή αντιδράσεων από το δέρμα. Αυτά μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή. Είστε σε υψηλότερο κίνδυνο για τέτοια αντίδραση κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της αγωγής.

Εάν εμφανίσετε σοβαρής μορφής εξάνθημα ή υπερευαισθησία (αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να έχουν τη μορφή εξανθήματος) συνοδευόμενου από άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως

- πυρετό,
- δερματικές φουσαλίδες,
- στοματικά έλκη,
- φλεγμονή στο μάτι,
- οίδημα προσώπου,
- γενικευμένο οίδημα,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες,
- γενικευμένη κακουχία,
- ή κοιλιακό άλγος

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΤΑΜΑΤΗΣΕΤΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΤΟΥ VIRAMUNE ΚΑΙ ΝΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΕΤΕ με τον γιατρό σας ΑΜΕΣΩΣ διότι τέτοιου είδους αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή να οδηγήσουν σε θάνατο.

Εάν είχατε ποτέ μόνο ήπια μορφής εξάνθημα χωρίς καμία άλλη αντίδραση παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, ο οποίος θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Viramune.

Αν εμφανίσετε συμπτώματα που υποδηλώνουν βλάβη του ήπατος, όπως:

- ανορεξία,
- τάση προς έμετο (ναυτία),
- έμετο,
- ωχρό δέρμα (ίκτερο),
- κοιλιακό άλγος

πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του Viramune και να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές ηπατικές, δερματικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενώ λαμβάνετε το Viramune, ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VIRAMUNE ξανά χωρίς να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Πρέπει να πάρετε τη δόση Viramune όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό εντός των πρώτων 14 ημερών της θεραπείας (βλ. περισσότερες πληροφορίες στο «Πώς να πάρετε το Viramune»).

Οι ακόλουθοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικών προβλημάτων:

- γυναίκες
- μολυσμένοι με ηπατίτιδα Β ή C
- μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας
- ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν με υψηλό αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της αγωγής με Viramune (γυναίκες με περισσότερα από 250 κύτταρα/mm³, άντρες με περισσότερα από 400 κύτταρα/mm³)
- ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο HIV-1 πλάσματος και υψηλές τιμές CD4+ κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με Viramune (γυναίκες: περισσότερα από 250 κύτταρα/mm³, άντρες περισσότερα από 400 κύτταρα/mm³).

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης (προσδιορισμός της νόσου AIDS), ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

Μεταβολές του σωματικού λίπους μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον γιατρό του παιδιού σας εάν παρατηρήσετε μεταβολές στο σωματικό λίπος (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να εμφανίσουν μια ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος και ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν παίρνετε nevirapine και zidovudine ταυτόχρονα παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας καθώς μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει τα λευκοκύτταρά σας.

Μην πάρετε το Viramune ύστερα από έκθεση στον HIV εκτός αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε τον HIV και σας έχει καθοδηγήσει να πράξετε έτσι ο γιατρός σας.

Η prednisone δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του εξανθήματος που σχετίζεται με το Viramune.

Εάν παίρνετε από του στόματος αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι») ή άλλες ορμονικές μεθόδους ελέγχου γεννήσεων κατά τη διάρκεια της αγωγής με Viramune, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντισύλληψη με φράγμα (π.χ. προφυλακτικά) επιπλέον για την πρόληψη της εγκυμοσύνης και την περαιτέρω μετάδοση του ιού HIV.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με μετα – εμμηνοπαυσιακές ορμόνες, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν παίρνετε ή έχει συνταγογραφηθεί για εσάς rifampicin για τη θεραπεία της φυματίωσης παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο με το Viramune.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune ή τμήματα των δισκίων μπορεί περιστασιακά να περάσουν και να είναι ορατά στα κόπρανα (περιττώματα). Αυτά μπορεί να μοιάζουν με ολόκληρα δισκία, αλλά δεν έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της nevirapine.

Παιδιά και έφηβοι

Το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg μπορεί να ληφθεί από παιδιά εάν:

- είναι ≥ 8 ετών και σωματικού βάρους 43.8 kg ή περισσότερο
- είναι μεγαλύτερα από 3 ετών και κάτω των 8 ετών και σωματικού βάρους 25 kg ή περισσότερο
- έχουν επιφάνεια σώματος 1.17 τετραγωνικά μέτρα ή μεγαλύτερη.

Για παιδιά μικρότερης ηλικίας κυκλοφορεί σε υγρή μορφή το πόσιμο εναιώρημα.

Άλλα φάρμακα και Viramune

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, πριν αρχίσετε να παίρνετε Viramune. Ο/η γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί κατά πόσον αυτά τα φάρμακα έχουν ακόμη τη δράση τους και να προσαρμόσει τις δόσεις. Διαβάστε προσεκτικά τα φύλλο οδηγιών όλων των άλλων HIV φαρμάκων που παίρνετε σε συνδυασμό με το Viramune.

Είναι εξαιρετικά σημαντικό να πείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει:

- St John's wort (*Hypericum perforatum*, βαλσαμόχορτο, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- rifampicin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- rifabutin (φάρμακο για την αγωγή της φυματίωσης)
- μακρολίδες π.χ. κλαριθρομυκίνη (φάρμακο για την αγωγή βακτηριακών λοιμώξεων)
- fluconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- ketoconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- itraconazole (φάρμακο για την αγωγή μυκητιασικών λοιμώξεων)
- μεθαδόνη (φάρμακο για την αγωγή σε εθισμό από οπιοειδή)
- βαρφαρίνη (φάρμακο για την μείωση της δημιουργίας θρόμβων του αίματος)
- ορμονικά αντισυλληπτικά (π.χ. το «χάπι»)
- atazanavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- lopinavir/ ritonavir (φάρμακο για την αγωγή HIV λοίμωξης)
- fosamprenavir (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- efavirenz (φάρμακο για την αγωγή HIV λοίμωξης)
- etravirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- rilpivirine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- zidovudine (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)
- elvitegravir/cobicistat (ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης)

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί προσεκτικά την επίδραση του Viramune και οποιουδήποτε από αυτά τα φάρμακα εάν τα παίρνετε ταυτόχρονα.

Λήψη του Viramune με τροφή και ποτό

Δεν υπάρχουν περιορισμοί στην λήψη του Viramune με τροφή και ποτό.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να εμφανίσετε κόπωση όταν λαμβάνετε Viramune. Προσέξτε όταν απασχολείστε σε δραστηριότητες όπως η οδήγηση, ο χειρισμός οποιωνδήποτε εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε κόπωση πρέπει να αποφύγετε δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση, ο χειρισμός οποιωνδήποτε εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το Viramune περιέχει λακτόζη

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune περιέχουν λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Viramune

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Viramune μόνο του. Θα πρέπει να το παίρνετε με τουλάχιστον άλλα δύο αντιρετροϊκά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει τα καλύτερα φάρμακα για εσάς.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία:

Ενήλικες:

Η δοσολογία είναι ένα δισκίο Viramune των 200 mg την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες της θεραπείας («αρχική περίοδος θεραπείας»). Για αυτήν την αρχική περίοδο θεραπείας κυκλοφορεί μια ξεχωριστή συσκευασία αρχικής θεραπείας με Viramune δισκία των 200 mg. Μετά από 14 ημέρες, η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg μία φορά την ημέρα.

Είναι πολύ σημαντικό να παίρνετε μόνο ένα δισκίο Viramune την ημέρα για τις πρώτες 14 ημέρες («αρχική περίοδος θεραπείας»). Εάν εμφανίσετε κάποιο εξάνθημα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, μην ξεκινήσετε τη λήψη του Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, αλλά συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Η «αρχική περίοδος θεραπείας» των 14 ημερών έχει δείχθει ότι μειώνει τον κίνδυνο δερματικού εξανθήματος.

Ασθενείς που βρίσκονται ήδη υπό αγωγή με δισκία άμεσης αποδέσμευσης ή πόσιμο εναιώρημα μπορούν να αλλάξουν σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης χωρίς την αρχική περίοδο θεραπείας.

Καθώς το Viramune πρέπει να λαμβάνεται πάντα μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα κατά του HIV, θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες για τα άλλα φάρμακα σας προσεκτικά. Αυτές βρίσκονται στο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμάκων.

Το Viramune είναι επίσης διαθέσιμο σε πόσιμο εναιώρημα (για όλες τις ηλικιακές, βάρους και BSA ομάδες).

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Viramune για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός σας.

Όπως εξηγείται στο *‘Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις’*, παραπάνω, ο γιατρός θα σας παρακολουθεί μέσω εξετάσεων του ήπατος ή για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως το εξάνθημα. Ανάλογα με την εξέλιξη ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή με Viramune. Ο γιατρός σας είναι πιθανό επίσης στη συνέχεια να αποφασίσει επανάληψη της αγωγής με μικρότερες δόσεις.

Εάν έχετε νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία οποιουδήποτε βαθμού παρακαλούμε χρησιμοποιήστε μόνο Viramune 200 mg δισκία ή Viramune 50 mg/5ml πόσιμο εναιώρημα.

Λάβετε τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune μόνο από το στόμα. Μη μασάτε τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Μπορείτε να λάβετε το Viramune με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Viramune από την κανονική

Μην παίρνετε περισσότερο Viramune από αυτό που συνταγογράφησε ο γιατρός σας και περιγράφεται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Επί του παρόντος υπάρχουν λίγες πληροφορίες για τα αποτελέσματα λήψης υπερβολικής δόσης Viramune. Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας σε περίπτωση που πάρετε μεγαλύτερη δόση Viramune από την κανονική.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viramune

Προσπαθήστε να μη παραλείψετε κάποια δόση. Εάν αντιληφθείτε ότι έχετε παραλείψει μια δόση εντός 12 ωρών από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, πάρτε την δόση που χάσατε όσο το δυνατόν πιο γρήγορα. Εάν το αντιληφθείτε αργότερα από 12 ώρες από την προγραμματισμένη ώρα λήψης, λάβετε μόνο την επόμενη κανονική σας δόση στη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Viramune

Η λήψη όλων των δόσεων στους κατάλληλους χρόνους:

- αυξάνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αντιρετροϊκών φαρμάκων
- μειώνει τις πιθανότητες η HIV λοίμωξη σας να γίνει ανθεκτική στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Viramune κανονικά όπως περιγράφεται παραπάνω εκτός και αν ο γιατρός σας, σας δώσει την οδηγία να διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Viramune για περισσότερες από 7 ημέρες, ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες να αρχίσετε ξανά την *‘αρχική περίοδο θεραπείας’* των 14 ημερών με Viramune δισκία (που περιγράφηκε παραπάνω), πριν να επιστρέψετε στη δοσολογία της μίας φορές ημερησίως με Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω στο *‘Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις’* οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Viramune είναι βαριές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις και σοβαρή ηπατική βλάβη. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 18 εβδομάδων θεραπείας με Viramune. Ως εκ τούτου, αυτή είναι μία σημαντική περίοδος που απαιτεί στενή επίβλεψη από τον γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε εξάνθημα ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας.

Όταν εμφανίζεται εξάνθημα, συνήθως είναι ήπιου έως μέτριου βαθμού. Παρ'όλα αυτά, σε ορισμένους ασθενείς ένα εξάνθημα, το οποίο εμφανίζεται ως δερματική αντίδραση συνοδευόμενη από φυσαλίδες, μπορεί να είναι σοβαρό ή και απειλητικό για τη ζωή (σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση) και θάνατοι έχουν καταγραφεί. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρού εξανθήματος, καθώς και ήπιου έως μέτριου βαθμού εξανθήματος συμβαίνουν μέσα στις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας.

Εάν εμφανίσετε εξάνθημα και επίσης ναυτία πρέπει να σταματήσετε την αγωγή και να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως.

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργίας). Αυτού του είδους οι αντιδράσεις μπορεί να έχουν τη μορφή αναφυλαξίας (μια σοβαρή μορφή αλλεργικής αντίδρασης) με συμπτώματα όπως:

- εξάνθημα
- οίδημα του προσώπου
- δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμο)
- αναφυλακτική καταπληξία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί επίσης να εμφανισθούν όπως εξάνθημα συνοδευόμενο από άλλες παρενέργειες όπως:

- πυρετό
- δερματικές φυσαλίδες
- στοματικές βλάβες
- φλεγμονή στο μάτι
- οίδημα προσώπου
- γενικευμένο οίδημα
- δυσκολία στην αναπνοή
- μυϊκούς πόνους ή αρθραλγίες
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (κοκκιοκυτταροπενία)
- γενικευμένη κακουχία ή σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ ή στους νεφρούς (ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια).

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, αν εμφανίσετε εξάνθημα και οποιαδήποτε άλλη παρενέργεια τύπου αντίδρασης υπερευαισθησίας (αλλεργικής αντίδρασης). Τέτοιου είδους αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Με τη χρήση του Viramune έχουν αναφερθεί διαταραχές λειτουργίας του ήπατος. Αυτές συμπεριλαμβάνουν μερικές περιπτώσεις φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδας), η οποία μπορεί να είναι αιφνίδια και σφοδρή (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα) και ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα θάνατο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω κλινικά συμπτώματα βλάβης του ήπατος:

- ανορεξία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- έμετο
- ωχρό δέρμα (ίκτερος)
- κοιλιακό άλγος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια έχουν εμφανισθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν Viramune δισκία των 200 mg κατά τη διάρκεια των 14 ημερών της αρχικής φάσης:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- εξάνθημα
- πυρετός

- πονοκέφαλος
- κοιλιακό άλγος
- αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- χαλαρά κόπρανα (διάρροια)
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- αλλεργική αντίδραση χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή (σύσπαση των βρόγχων) ή αναφυλακτικό σοκ
- φαρμακευτική αντίδραση με συστηματικά συμπτώματα (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα)
- αιφνίδια και έντονη φλεγμονή του ήπατος (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα)
- σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα (σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- ωχρό δέρμα (ίκτερος)
- εξάνθημα (κνίδωση)
- υγρό κάτω από το δέρμα (αγγειονευρωτικό οίδημα)
- έμετος
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (κοκκιοκυτταροπενία)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του ήπατος

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια έχουν εμφανισθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως στη φάση συντήρησης:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- εξάνθημα
- πονοκέφαλος
- κοιλιακό άλγος
- αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του ήπατος
- πυρετός
- έμετος
- χαλαρά κόπρανα (διάρροια)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- αλλεργική αντίδραση χαρακτηριζόμενη από εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή (σύσπαση των βρόγχων) ή αναφυλακτικό σοκ
- φαρμακευτική αντίδραση με συστηματικά συμπτώματα (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα)
- αιφνίδια και έντονη φλεγμονή του ήπατος (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα)
- σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή δερματικά εξανθήματα (σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (κοκκιοκυτταροπενία)
- ωχρό δέρμα (ίκτερος)
- εξάνθημα (κνίδωση)

- υγρό κάτω από το δέρμα (αγγειονευρωτικό οίδημα)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μειωμένος φώσφορος αίματος
- αυξημένη αρτηριακή πίεση

Επίσης, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Viramune χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες:

- μειωμένοι αριθμοί των ερυθροκυττάρων ή των αιμοπεταλίων
- φλεγμονή του παγκρέατος
- μείωση ή μη φυσιολογική αισθητικότητα του δέρματος.

Οι περιπτώσεις αυτές συσχετίζονται συνήθως με τους άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες και αναμένεται να συμβούν όταν το Viramune χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, εν τούτοις αυτές οι περιπτώσεις δεν είναι πιθανό να οφείλονται στη θεραπεία με Viramune.

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Μπορεί να επέλθει μια μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων του αίματος (ακοκκιοκυτταραιμία), η οποία είναι πιο συχνή σε παιδιά. Μια μείωση στα ερυθροκύτταρα (αναιμία), η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία με nevirapine, επίσης παρατηρείται πιο συχνά στα παιδιά. Όπως και στην περίπτωση συμπτωμάτων εξανθήματος, παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Viramune

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη ή τη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το Viramune πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 2 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης.

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Viramune

- Η δραστική ουσία είναι το nevirapine. Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg nevirapine.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη (ως μονοϋδρική), υπομελλόζη, οξείδιο του σιδήρου κίτρινο, στεατικό μαγνήσιο.

Εμφάνιση του Viramune και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κίτρινα, οβαλ, αμφίκυρτα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι περίπου 9.3×19.1 mm, με ανάγλυφο το V04 στη μία πλευρά και το σύμβολο της εταιρείας στην άλλη πλευρά. Το Viramune δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 400 mg είναι διαθέσιμο σε κυψέλες, με 30 ή 90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ανά κουτί. Εναλλακτικά, 30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Viramune των 400 mg διατίθενται σε φιάλες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Viramune είναι επίσης διαθέσιμο και με τη μορφή πόσιμου εναιωρήματος και δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

ή

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.