

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 200 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg невирапин (nevirapine) (безводен).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 318 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели, овални, двойно изпъкнали таблетки. На едната страна с изпъкнал релеф е означен кода "54 193", с черта, разделяща "54" от "193". На другата страна е изобразен символа на компанията. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Viramune е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV-1 инфектирани възрастни, юноши и деца във всички възрастови групи (вж. точка 4.2).

Повечето от наблюденията с Viramune са направени, когато той е приложен в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ). Изборът на последваща терапия, след лечение с Viramune, трябва да се базира на клиничен опит и тестове за резистентност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Viramune трябва да бъде предписван от лекари, които имат опит в лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Пациенти на и над 16 години

Препоръчителната доза Viramune е 1 таблетка от 200 mg дневно през първите 14 дни (този период на постепенно натоварване трябва да бъде спазен поради факта, че с това се намалява честотата на обривите), последвана от 1 таблетка от 200 mg 2 пъти дневно в комбинация с най-малко две допълнителни антиретровирусни средства.

Ако пациентът установи, че е пропуснал доза до 8 часа, след като е трябвало да бъде приета, той трябва да приеме пропуснатата доза колкото се може по-скоро. Ако е пропусната доза и са минали повече от 8 часа, след като е трябвало да бъде приета, пациентът трябва да приема следващата доза в обичайното време.

Съображения за определяне на подходяща дозировка

При пациенти, при които се появи обрив по време на 14-дневния период на натоварване с

200 mg/ден, не трябва да се повишава дозата Viramune, докато обривът не премине. Обривът трябва да бъде внимателно наблюдаван (вж. точка 4.4). Схемата на прилагане 200 mg веднъж дневно не трябва да се продължава повече от 28 дни, като своевременно трябва да се потърси алтернативно лечение, поради възможен риск от недостатъчна експозиция и резистентност.

При пациенти, при които се прекъсне приемането на невирапин за повече от 7 дни, трябва да се започне отново с препоръчителната схема на прилагане с период на натоварване две седмици.

Съществуват токсични прояви, изискващи прекъсване на терапията с Viramune (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не са провеждани конкретни проучвания с невирапин при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна дисфункция, налагаща диализа, се препоръчва добавянето на 200 mg невирапин след всяка диализна сесия. Пациенти с клирънс CL_{Cr} ≥ 20 ml/min не изискват адаптиране на дозата, вижте точка 5.2.

Чернодробно увреждане

Невирапин не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, вж. точка 4.3). Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

При следване схемата на прилагане, описана по-горе, Viramune 200 mg таблетки е подходящ за по-големи деца, особено юноши под 16 годишна възраст с тегло над 50 kg или чиято телесна повърхност е повече от 1,25 m² съгласно формулата на Mosteller. За деца от тази възрастова група с тегло под 50 kg или чиято телесна повърхност е под 1,25 m², е подходяща пероралната суспензия, която може да бъде дозирана в зависимост от телесното тегло или телесната повърхност (вж. Кратка характеристика на продукта на Viramune перорална суспензия).

Деца на възраст под 3 години

За пациенти на възраст под 3 години, както и при тези от другите възрастови групи, продуктът се предлага под формата на перорална суспензия с незабавно освобождаване (моля, вижте съответната Кратка характеристика на продукта)

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с течност и не трябва да се разтрошават или дъвчат. Viramune може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Повторно приложение при пациенти, при които се е наложило трайно прекъсване на лечението, поради тежък обрив или обрив, придружен с клинични симптоми, реакции на свръхчувствителност или клинично изявен хепатит, дължащ се на невирапин.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) или при пациенти, които преди лечението с Viramune имат ASAT или ALAT > 5 UNL, докато стойностите на ASAT/ ALAT се стабилизират до < 5 UNL.

Повторно приложение при пациенти, които са имали ASAT или ALAT > 5 UNL по време на лечение с невирапин и при които след повторно приложение на невирапин отново е настъпило влошаване на чернодробните функции (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от понижение на плазмените концентрации и намаление на клиничните ефекти на невирапин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Viramune трябва да се прилага най-малко с две други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Viramune не трябва да се използва като самостоятелно активно антиретровирусно средство, тъй като монотерапията с което и да е антиретровирусно средство води до вирусна резистентност.

Първите 18 седмици от терапията с невирапин са критичен период, който изисква внимателно проследяване на пациентите, за да се открие потенциалната поява на тежки и животозастрашаващи кожни реакции (включително случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)) и тежък хепатит/чернодробна недостатъчност. Рискът от възникване на чернодробни и кожни нежелани реакции е най-голям през първите 6 седмици от лечението. Въпреки това, рискът от възникване на всякакъв вид чернодробни нарушения продължава и след този период и пациентите трябва да бъдат проследявани на чести интервали. Женският пол и високите стойности на CD4 клетките ($> 250/\text{mm}^3$ за жени и $> 400/\text{mm}^3$ за мъже) при започване на лечението с невирапин, са свързани с по-висок риск от възникване на чернодробни нежелани реакции, ако пациентът е с установими нива на HIV-1 РНК в плазмата (т.е. концентрация ≥ 50 копия/ml) в началото на терапията с невирапин. Тъй като при контролирани и неконтролирани изпитвания се наблюдава сериозна хепатотоксичност основно при пациенти с нива на вирусния товар в плазмата 50 копия/ml и по-високи, не трябва да се започва приема на невирапин от жени със стойности на CD4 клетките по-големи от 250 клетки/ mm^3 или от мъже със стойности на CD4 клетките по-големи от 400 клетки/ mm^3 , при които се установява HIV-1 РНК в плазмата, освен когато ползата надвишава риска от терапията. В някои случаи чернодробните нарушения прогресират независимо, че лечението е прекъснато. Пациентите, при които се появят симптоми на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност трябва да прекратят приема на невирапин и да се подложат незабавно на медицински преглед. Приемът на невирапин не трябва да се подновява след възникване на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

Дозата трябва да се спазва стриктно, особено през 14-дневния период на натоварване (вж. точка 4.2).

Кожни реакции

При пациенти, лекувани с невирапин са наблюдавани тежки и животозастрашаващи кожни реакции, включително смъртни случаи, главно през първите 6 седмици от терапията. Наблюдавани са случаи на синдрома на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обриви, клинични симптоми и висцерални усложнения. Пациентите трябва да бъдат интензивно проследявани през първите 18 седмици на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно, ако се наблюдават изолирани обриви. Лечението с невирапин трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, развиващ тежки кожни реакции или обрив, характеризиращ се с клинични прояви (повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение), включително синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза. Лечението с невирапин трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, който е показал реакции на свръхчувствителност (характеризиращи се с обрив с клинични симптоми с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция), вж. точка 4.4.

Приложението на Viramune над препоръчителната доза може да доведе до увеличаване на честотата и сериозността на кожните реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Рабдомиолиза е наблюдавана при пациенти, при които са възникнали кожни и/или чернодробни реакции, свързани с употребата на Viramune.

Едновременното приложение с преднизон (40 mg/ден през първите 14 дни на лечението с Viramune) не намалява развитието на невирапин-свързаните обриви и може да е свързано с увеличаване честотата на поява и тежестта на обривите през първите 6 седмици от лечението.

Идентифицирани са някои рискови фактори за развитието на тежки кожни реакции, които включват неспазване на началната дозировка от 200 mg дневно по време на периода на натоварване и продължителен интервал от време между началните симптоми и консултацията с лекар. При жените се забелязва по-голям риск от възникване на обрив, отколкото при мъжете, независимо дали лечението, което провеждат съдържа или не невирапин.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че основната проява на токсичност на невирапин е обривът. Те трябва да бъдат посъветвани, незабавно да съобщят на своя лекар, ако се появи обрив и без да отлагат да се консултират веднага след поява на симптомите. Повечето случаи на обриви, свързани с невирапин се наблюдават през първите 6 седмици от началото на лечението. Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за появата на обрив по време на този период. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че при поява на някакъв обрив по време на двуседмичния период на натоварване, дозата няма да се повишава, докато обрива не изчезне. Схемата на прилагане 200 mg веднъж дневно не трябва да се продължава повече от 28 дни, като своевременно трябва да се потърси алтернативно лечение, поради възможен риск от недостатъчна експозиция и резистентност.

Пациент, при които се наблюдава тежък обрив или обрив, свързан с клинични симптоми като повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение, трябва да прекъсне приема на лекарствения продукт и да се подложи незабавно на медицински преглед. При такива пациенти не трябва да се започва отново лечение с невирапин.

Ако при пациентите се появи обрив, за който се предполага, че е свързан с невирапин, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция. Лечението с невирапин трябва бъде трайно преустановено при пациентите със средно до голямо увеличение на стойностите (ASAT или ALAT > 5 UNL).

При поява на реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив с клинични симптоми като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция, лечението с невирапин трябва да се прекъсне окончателно, без последващо подновяване (вж. точка 4.3).

Чернодробни реакции

При пациенти, лекувани с невирапин, са наблюдавани тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фатален фулминантен хепатит. Първите 18 седмици от лечението са критичен период, който изисква внимателно проследяване. Рискът от възникване на чернодробни нежелани реакции е най-голям през първите 6 седмици от лечението. Въпреки това, съществува риск и след този период и наблюдението трябва да продължи на чести интервали през целия период на лечение.

Рабдомиолиза е наблюдавана при пациенти, при които са възникнали кожни и/или чернодробни реакции, свързани с употребата на невирапин.

Повишените нива на ASAT или ALAT $\geq 2,5$ ULN и/или придружаваща инфекция с хепатит В и/или С в началото на антиретровирусно лечение се свързва с повишен риск от чернодробни нежелани реакции в периода на антиретровирусното лечение като цяло, включително лечението, което съдържа невирапин.

При пациентите от женски пол и пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките, които са лекувани за пръв път, началото на терапията с невирапин е свързано с по-голям риск от възникване на чернодробни нежелани реакции. При жените съществува три пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции, често свързани с обрив, отколкото при мъжете (5,8% спрямо 2,2%), докато и при двата пола пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките, лекувани за пръв път, при които се отчита HIV-1 РНК в плазмата, при започване на лечението с невирапин са изложени на по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции след прилагане на невирапин. Данните от ретроспективен анализ основно при пациенти с HIV-1 вирусен товар в плазмата 50 копия/ml и по-висок, показват че при жени с брой CD4 клетки > 250 клетки/mm³ съществува 12 пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни нежелани реакции, в сравнение с жените с брой CD4 клетки < 250 клетки/mm³ (11,0% спрямо 0,9%). Повишен риск се наблюдава и при мъже с установима HIV-1 РНК в плазмата и брой CD4 клетки > 400 клетки/mm³ (6,3% спрямо 1,2% за мъжете с брой CD4 клетки < 400 клетки/mm³). Такъв повишен риск от токсичност, базиран на броя CD4 клетки не е бил установен при пациенти с неустановими (< 50 копия/ml) нива на плазмения вирусен товар.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че чернодробните реакции са основна токсична проява на лечението с невирапин, изискваща внимателно проследяване през първите 18 седмици. Те трябва да бъдат информирани, че при поява на симптоми, предполагащи наличие на хепатит, трябва да прекратят приема на невирапин и да се подложат незабавно на медицински преглед, който да включва изследвания на чернодробната функция.

Чернодробно проследяване

Преди започване на терапия с невирапин и през съответни интервали по време на терапията, трябва да се провеждат клинично-химични изследвания, които включват чернодробни функционални тестове.

Има съобщения за абнормно чернодробно функциониране при лечение с невирапин, особено през първите няколко седмици.

Често се описват асимптоматични колебания в чернодробните ензими, които не са непременно противопоказание за приложението на невирапин. Асимптоматичното повишаване на GGT не е противопоказание за продължаване на лечението.

Проследяването на чернодробната функция трябва да се извършва на всеки две седмици през първите 2 месеца от лечението, на третия месец и регулярно след това. Препоръчва се също, чернодробното проследяване да се извършва, ако пациентите усетят прояви или симптоми, предполагащи хепатит и/или реакции на свръхчувствителност.

Ако ASAT или ALAT $\geq 2,5$ ULN преди или в периода на лечение, чернодробните функции трябва да бъдат проследявани по-често по време на обичайните клинични визити. Невирапин не трябва да се използва при пациенти, които преди лечението с невирапин имат ASAT или ALAT > 5 UNL, докато стойностите на ASAT/ ALAT се стабилизират до < 5 UNL (вж. точка 4.3).

Лекарите и пациентите трябва да следят за продромални симптоми или находки за хепатит, като анорексия, гадене, жълтеница, билирубинурия, ахолични изпражнения, хепатомегалия или болезненост на черния дроб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако тези симптоми се появят да потърсят незабавно медицинска помощ.

Ако ASAT или ALAT се повишат до > 5 ULN в периода на лечение, употребата на невирапин трябва незабавно да бъде преустановена. Ако стойностите на ASAT и ALAT се върнат към базовите и ако не се наблюдават клинични прояви или симптоми на хепатит, обрив, общи симптоми или находки, предполагащи органна дисфункция, може да се въведе отново невирапин според индивидуалния случай при начална доза от 200 mg/ден за 14 дни, последвани от 400 mg/ден. При тези случаи се изисква по-често проследяване на чернодробната функция. Ако се появят отново нарушения на чернодробната функция, лечението с невирапин трябва да бъде трайно преустановено.

Ако се появи клинично изявен хепатит, характеризиращ се с анорексия, гадене, повръщане, жълтеница И лабораторни находки (като средни или тежки нарушения в тестовете за чернодробна функция (с изключение на GGT), лечението с невирапин трябва да бъде окончателно преустановено. Viramune не трябва да се въвежда отново при пациенти, при които се е наложило окончателно прекъсване, поради клинично изявен хепатит, дължащ се на невирапин.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Viramune при пациенти със значими предшествващи чернодробни нарушения не са установени. Viramune е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, вж. точка 4.3). Фармакокинетичните резултати предполагат, че при пациенти с умерена чернодробна дисфункция (Child-Pugh B) невирапин трябва да се прилага с повишено внимание. При пациенти с хроничен хепатит В или С, които са подложени на комбинирана антиретровирусна терапията съществува повишен риск от възникване на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С трябва да се има предвид съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

При пациентите със съществуваща преди лечението чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, е налице повишена честота на отклоненията в чернодробната функция в периода на прилагане на комбинираната антиретровирусна терапията и те трябва да бъдат проследявани според установената практика. Ако съществуват данни за влошена чернодробна болест, трябва да се обмисли възможността за прекъсване или прекратяване на лечението при тези пациенти.

Други предупреждения

Профилактика след експозиция: При неинфектирани с HIV индивиди, получили многократна доза Viramune за профилактика след експозиция (PEP) (неразрешена употреба) се съобщава за случаи на сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност, изискваща трансплантация. Използването на Viramune не е оценено в рамките на специално проучване за PEP, особено по отношение продължителността на лечение и по тази причина категорично не се препоръчва.

Комбинираното лечение с невирапин не е средство за излекуване на HIV-1 инфекция. Пациентите могат да продължат да боледуват от заболявания, свързани с напреднала HIV-1 инфекция, включително с изявата на опортюнистични инфекции.

Хормонални методи за контрол на раждаемостта, различни от депо-медроксипрогестерон ацетат (ДМПА) не трябва да бъдат използвани като единствен метод на контрацепция при жени, приемащи Viramune, тъй като невирапин може да понижи плазмената концентрация на тези лекарствени продукти. Поради тази причина и за намаляване риска от предаване на HIV се

препоръчва бариерна контрацепция (например кондоми). Освен това, при приложение на постменопаузална хормонална терапия по време на лечението с невирапин, нейният терапевтичен ефект трябва да бъде мониториран.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

При клинични проучвания Viramune се свързва с повишаване на HDL холестерола и цялостно подобрене в съотношението общ към HDL холестерол. Въпреки това, поради липса на конкретни проучвания, клиничната значимост на тези находки не е известна. В допълнение, не се доказва нарушение на глюкозния метаболизъм от Viramune.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Синдром на имунно реактивиране: При инфектирани с HIV пациенти с тежък имунен дефицит към момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични прояви или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след започване на КАРТ. Съответни примери за това са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и при необходимост да бъдат лекувани. В хода на имунно реактивиране се съобщават и някои автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит); въпреки това, съобщаването до началото на заболяването време варира, и тези събития могат да възникнат много месеци след започване на лечението.

Наличните фармакокинетични данни предполагат, че едновременната употреба на рифампицин и невирапин не е препоръчителна. Освен това, не се препоръчва комбинирането на следните активни вещества с Viramune: ефавиренц, кетоконазол, етравирин, рилпивирин, елвитегравир (в комбинация с кобицистат), атазанавир (в комбинация с ритонавир), фосампренавир (ако не се прилага едновременно с ниска доза ритонавир) (вж. точка 4.5).

Често със зидовудин се свързва гранулоцитопения. По тази причина при пациенти, които приемат невирапин и зидовудин едновременно и особено педиатрични пациенти, и пациенти, приемащи по-високи дози зидовудин, или пациенти с недостатъчен резерв от костен мозък, особено при онези с напреднало HIV заболяване има повишен риск от гранулоцитопения. Хематологичните параметри при такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Лактоза: Viramune таблетки съдържат 636 mg лактоза в максималната препоръчвана дневна доза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Невирапин е индуктор на CYP3A и потенциално на CYP2B6, с максимална индукция, проявяваща се в рамките на 2-4 седмици след започване на терапия с многократни дози.

Съединения, използващи този метаболитен път, могат да покажат намалени плазмени концентрации при едновременно приложение с невирапин. Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичната ефективност на метаболизираните от P450 лекарствени продукти, когато се приемат в комбинация с невирапин.

Абсорбцията на невирапин не се повлиява от храна, антиацидни средства или лекарствени продукти, които съдържат алкални буферни агенти.

Данните за взаимодействие са представени като геометрична средна стойност с 90% доверителен интервал (95% ДИ), когато тези данни са налични. НУ = Неустановено, ↑ = Повишаване, ↓ = Понижаване, ↔ = Няма ефект

Лекарства според терапевтичната област	Взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антиретровирусни средства		
НИОТ		
Диданозин 100-150 mg два пъти дневно	Диданозин AUC ↔ 1.8 (0,92-1,27) Диданозин C _{min} НУ Диданозин C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Диданозин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Емтрицитабин	Емтрицитабин не е инхибитор на човешките CYP 450 ензими.	Viramune и емтрицитабин може да се прилагат едновременно без коригиране на дозата.
Абакавир	В чернодробните микрозомни при човек, абакавир не инхибира изоформите на цитохром P450.	Viramune и абакавир може да се прилагат едновременно без коригиране на дозата.
Ламивудин 150 mg два пъти дневно	Не се наблюдават промени в клирънса и обема на разпределение на ламивудин, което не предполага индукционен ефект на невирапин върху клирънса на ламивудин.	Ламивудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Ставудин 30/40 mg два пъти дневно	Ставудин AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Ставудин C _{min} НУ Ставудин C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Невирапин: в сравнение с предишните контроли нивата на невирапин са непроменени.	Ставудин и Viramune могат да бъдат използвани, без да се коригира дозата.

Тенофовир 300 mg един път дневно	Плазмените нива на тенофовир остават непроменени, когато се прилага едновременно с невирапин. Плазмените нива на невирапин не се променят при едновременното приложение на тенофовир.	Тенофовир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Зидовудин 100-200 mg три пъти дневно	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Зидовудин C _{min} НУ Зидовудин C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Невирапин: зидовудин не оказва ефект върху фармакокинетиката.	Зидовудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата. Често със зидовудин се свързва гранулоцитопения. По тази причина при пациенти, които приемат невирапин и зидовудин едновременно и особено педиатрични пациенти, и пациенти, приемащи по-високи дози зидовудин, или пациенти с недостатъчен резерв от костен мозък, особено при онези с напреднало HIV заболяване има повишен риск от гранулоцитопения. Хематологичните параметри при такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
ННИОТ		
Ефавиренц 600 mg един път дневно	Ефавиренц AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Ефавиренц C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Ефавиренц C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Не се препоръчва да се прилагат едновременно ефавиренц и Viramune (вж. точка 4.4) поради допълнителна токсичност и липса на полза по отношение на ефикасността спрямо използването на ННИОТ самостоятелно (за резултати от 2NN проучване, вижте точка 5.1).
Етравирин	Едновременното приложение на етравирин и невирапин може да причини значително понижение на плазмените концентрации на етравирин и загуба на терапевтичен ефект.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Viramune и ННИОТ (вж. точка 4.4).
Рилпивирин	Взаимодействието не е проучено.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Viramune и ННИОТ (вж. точка 4.4).

III		
Атазанавир/ ритонавир 300/100 mg един път дневно 400/100 mg един път дневно	Атазанавир/р <u>300/100 mg</u> : Атазанавир/р AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Атазанавир/р C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Атазанавир/р C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) Атазанавир/р <u>400/100 mg</u> : Атазанавир/р AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Атазанавир/р C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Атазанавир/р C _{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (сравнен с 300/100 mg без невирапин) Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Невирапин C _{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Невирапин C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Не се препоръчва да се прилагат едновременно атазанавир/ритонавир и Viramune (вж. точка 4.4).
Дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Дарунавир C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Дарунавир C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Невирапин C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Невирапин C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Дарунавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно	Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Ампренавир C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Ампренавир C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Невирапин C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Невирапин C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Не се препоръчва да се прилагат едновременно фосампренавир и Viramune, ако фосампренавир не е приложен заедно с ритонавир (вж. точка 4.4).
Фосампренавир/ ритонавир 700/100 mg два пъти дневно	Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Ампренавир C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Ампренавир C _{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10) Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Невирапин C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Невирапин C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Фосампренавир/ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Лопинавир/ритонавир (капсули) 400/100 mg два пъти дневно	Възрастни: Лопинавир AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Лопинавир C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Лопинавир C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Препоръчва се повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 533/133 mg (4 капсули) или 500/125 mg (5 таблетки от 100/20 mg всяка) два пъти дневно с храна, когато се приема в комбинация с Viramune. Не се изисква коригиране на дозата, когато Viramune се прилага едновременно с лопинавир.

Лопинавир/ритонавир (перорален разтвор) 300/75 mg/m ² два пъти дневно	При деца: Лопинавир AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Лопинавир C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Лопинавир C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	При деца трябва да се има предвид повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 300/75 mg/m ² два пъти дневно с храна, когато се приема в комбинация с Viramune, особено при пациенти, при които се подозира намалена чувствителност към лопинавир/ритонавир.
Ритонавир 600 mg два пъти дневно	Ритонавир AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ритонавир C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ритонавир C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Невирапин: едновременно приложение на ритонавир не води до клинично значима промяна в плазмените нива на невирапин.	Ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Саквинавир/ ритонавир	Ограничените данни, които съществуват относно саквинавир меки желатинови капсули, подсилени от ритонавир, не показват каквото и да е клинично значимо взаимодействие между саквинавир меки желатинови капсули, подсилени от ритонавир и невирапин.	Саквинавир/ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Типранавир/ ритонавир 500/200 mg два пъти дневно	Не е провеждано специално проучване за взаимодействието. Ограничените данни от проучване фаза IIa при инфектирани с HIV пациенти показват клинично незначимо понижени на C _{min} на TPV с 20%.	Типранавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Инхибитори на сливането		
Енфувиртид	Поради метаболитния път не се очакват клинично значими фармакокинетични взаимодействия между енфувиртид и невирапин.	Енфувиртид и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Маравирок 300 mg един път дневно	Маравирок AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Маравирок C _{min} НУ Маравирок C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) в сравнение с предишните контроли Концентрациите на невирапин не са измервани, не се очаква повлияване.	Маравирок и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Интегразни инхибитори		
Елвитегравир/ кобицистат	Взаимодействието не е проучено. Кобицистат, инхибитор на цитохром P450 3A, инхибира в значителна степен чернодробните ензими, както и другите метаболитни пътища. Затова	Не се препоръчва едновременно приложение на Viramune с елвитегравир в комбинация с кобицистат (вж. точка 4.4).

	едновременното приложение е вероятно да доведе до изменение в плазмените концентрации на кобицистат и ViraMune.	
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно	Няма клинични данни. Поради метаболитния път на ралтегравир не се очаква взаимодействие.	Ралтегравир и ViraMune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Антибиотици		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	<p>Кларитромицин AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Кларитромицин C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Кларитромицин C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Метаболит 14-ОН кларитромицин AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Метаболит 14-ОН кларитромицин C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Метаболит 14-ОН кларитромицин C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,26 Невирапин C_{min} ↑ 1,28 Невирапин C_{max} ↑ 1,24 в сравнение с предишните контроли.</p>	Значимо се понижава експозицията на кларитромицин, а експозицията на 14-ОН метаболита се повишава. Тъй като активният метаболит на кларитромицин има намалена активност спрямо <i>Mycobacterium avium</i> – интрацелуларен комплекс, общата активност спрямо този патоген може да бъде променена. Трябва да се има предвид алтернативно лечение на това с кларитромицин, като например с азитромицин. Препоръчва се внимателно проследяване за черндробните отклонения.
Рифабутин 150 или 300 mg един път дневно	<p>Рифабутин AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Рифабутин C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Рифабутин C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Съобщено е клинично незначимо увеличение на привидния клирънс на невирапин (до 9%), сравнен с предишни данни.</p>	Не са наблюдавани клинично значими промени в средните фармакокинетичните параметри на рифабутин и ViraMune. Рифабутин и ViraMune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата. Въпреки това, поради високата вариабилност между пациентите, при някои пациенти може да се наблюдава голямо повишаване на експозицията на рифабутин и увеличен риск от токсичност на рифабутин. Следователно е необходимо повишено внимание при едновременно прилагане.
Рифампицин	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Рифампицин C _{min} НУ	Не се препоръчва едновременното прилагане на

600 mg един път дневно	Рифампицин $C_{max} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22)$ Невирапин AUC ↓ 0,42 Невирапин $C_{min} \downarrow 0,32$ Невирапин $C_{max} \downarrow 0,50$ в сравнение с предишните контроли	рифампицин и Viramune (вж. точка 4.4). Лекарите, на които се налага да лекуват пациенти със съпътстваща туберкулоза и използват медикаментозен режим, включващ Viramune, трябва да обмислят едновременното прилагане на рифабутин вместо рифампицин.
Антимикотични средства		
Флуконазол 200 mg един път дневно	Флуконазол AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Флуконазол $C_{min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01)$ Флуконазол $C_{max} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99)$ Експозиция на невирапин: ↑100% в сравнение с предишни данни от самостоятелно прилагане на невирапин.	Поради риска от повишено излагане на Viramune при едновременното прилагане на тези два продукта е необходимо повишено внимание и редовно проследяване на пациентите.
Итраконазол 200 mg един път дневно	Итраконазол AUC ↓ 0,39 Итраконазол $C_{min} \downarrow 0,13$ Итраконазол $C_{max} \downarrow 0,62$ Невирапин: няма значима промяна във фармакокинетичните параметри на невирапин.	Трябва да се има предвид повишаване на дозата на итраконазол при едновременното прилагане на тези два продукта.
Кетоконазол 400 mg един път дневно	Кетоконазол AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Кетоконазол C_{min} НУ Кетоконазол $C_{max} \downarrow 0,56 (0,42-0,73)$ Плазмени нива на невирапин : ↑1,15-1,28 в сравнение с предишните контроли	Не се препоръчва едновременното прилагане на кетоконазол и Viramune (вж. точка 4.4).
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В И С		
Адефовир	Резултатите от проучванията <i>in vitro</i> показват слаб антагонизъм на адефовир към невирапин (вж. точка 5.1); това не се потвърждава от клиничните изпитвания и не се очаква понижение на ефикасността. Адефовир не повлиява нито една от изоформите на СУР, които участват в метаболизма на лекарствата при човека, и се отделя чрез бъбреците. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Адефовир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Ентекавир	Ентекавир не е субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром Р450 (СУР450) - ензимната система. Поради метаболитния път на ентекавир, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Ентекавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.

Интерферони (пегилирани интерферони алфа 2a и алфа 2b)	Интерфероните нямат известен ефект върху СУР 3А4 или 2В6. Не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Интерферони и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Рибавирин	Резултатите от проучванията <i>in vitro</i> показват слаб антагонизъм на рибавирин към невирапин (виж точка 5.1); това не се потвърждава от клиничните изпитвания и не се очаква понижение на ефикасността. Рибавирин не инхибира цитохром Р450 ензимната система, и няма доказателство от изпитванията за токсичност, че рибавирин индуцира чернодробните ензими. Не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Рибавирин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Телбивудин	Телбивудин не е субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром Р450 (СУР450) ензимната система. Поради метаболитния път на телбивудин не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Телбивудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
Циметидин	Циметидин: не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетичните параметри на циметидин. Невирапин C_{\min} ↑ 1,07	Циметидин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Варфарин	Взаимодействието между невирапин и антитромботичното средство варфарин е сложно, с потенциал както за повишаване, така и за понижаване на времето на съсирване при едновременна употреба.	Налага се внимателно проследяване на нивото на антикоагулация.
КОНТРАЦЕПТИВИ		
Депо-медроксипрогестерон ацетат (ДМПА) 150 mg всеки 3 месеца	ДМПА AUC ↔ ДМПА C_{\min} ↔ ДМПА C_{\max} ↔ Невирапин AUC ↑ 1,20 Невирапин C_{\max} ↑ 1,20	Едновременното прилагане на Viramune не променя ефектите на ДМПА върху потискане на овулацията. ДМПА и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Етинилестрадиол (ЕЕ) 0,035 mg	ЕЕ AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) ЕЕ C_{\min} НУ ЕЕ C_{\max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Пероралните хормонални контрацептиви не трябва да бъдат използвани като единствен метод на

Норетиндрон (НЕТ) 1,0 mg един път дневно	НЕТ AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) НЕТ C _{min} НУ НЕТ C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	контрацепция при жени, приемащи ViraMune (вж. точка 4.4). По отношение на безопасност и ефикасност не са установени подходящи дози хормонални контрацептиви (перорални или други форми на приложение), различни от ДМПА, в комбинация с ViraMune.
БОЛКОУСПОКОЯВАЩИ СРЕДСТВА/ОПИОИДИ		
Метадон индивидуално дозиране	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Метадон C _{min} ↓ НУ Метадон C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Лекуваните с метадон пациенти, започващи терапия с ViraMune, трябва да бъдат проследени за абстиненция и дозата на метадон трябва да бъде съответно променена.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион	Серумните нива на невирапин може да спаднат при едновременна употреба с билковия продукт жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>). Това се дължи на индукция на метаболизиращите лекарствения продукт ензими и/или транспортните протеини от жълтия кантарион.	Не трябва да се прилагат едновременно билкови препарати, съдържащи жълт кантарион, и ViraMune (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече взема жълт кантарион, проверете нивата на невирапин и по възможност вирусните нива и спрете жълтия кантарион. Нивата на невирапин може да нараснат при спиране на жълтия кантарион. Може да се наложи адаптиране на дозата ViraMune. Индуциращият ефект може да продължи до 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.

Друга информация:

Метаболити на невирапин: Проучвания, при които се използват човешки чернодробни микросоми показват, че образуването на хидроксилирани метаболити на невирапин не е повлияно от наличието на дапсон, рифабутин, рифампицин и триметоприм/сулфаметоксазол. Кетоконазол и еритромицин инхибират значимо формирането на невирапин хидроксилирани метаболити.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал не трябва да използват пероралните контрацептиви като единствен метод за контрол на раждаемостта, тъй като невирапин може да понижи плазмените концентрации на тези лекарства (вж. точка 4.4 и 4.5).

Бременност

Наличните данни при бременни жени не показват малформации или фетална/неонатална токсичност. До момента няма други значими епидемиологични данни. При проучвания на репродуктивността, проведени при бременни плъхове и зайци не е наблюдавана изразена тератогенност (вж. точка 5.3). Няма проведени адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Трябва с особено внимание да се предписва невирапин на бременни жени (вж. точка 4.4). Тъй като при пациенти от женски пол със стойности на CD4 клетките над 250 клетки/mm³ и установима HIV-1 РНК в плазмата (50 и повече копия/ml) по-често се появява хепатотоксичност, това състояние трябва да се има предвид, когато се взема решение за лечението (вж. точка 4.4). Няма достатъчно данни за да се потвърди, че липсата на повишен риск от поява на токсичност в началото на терапията с невирапин при предварително лекувани жени с неустановим вирусен товар (по-малък от 50 копия/ml на HIV-1 в плазмата) и стойности на CD4 клетките над 250 клетки/mm³ се отнася и за бременни жени. Всички рандомизирани изпитвания, които имат за цел решаването на този проблем изключват бременни жени, като те са слабо представени в кохортните изпитвания, както и в мета-анализите.

Кърмене

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При токсикологични изпитвания върху репродуктивността данни за увреждане на фертилитета се наблюдават при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма специфични проучвания относно способността за шофиране и работата с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани за това, че могат да се появят нежелани реакции, като умора, по време на лечението с Viramune. Затова се препоръчва шофирането и работата с машини да стават с повишено внимание. Ако пациентите изпитат умора, те трябва да избягват потенциално опасни дейности, като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При всички клинични проучвания най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лечението с Viramune са обрив, алергични реакции, хепатит, отклонения в резултатите на чернодробните функционални тестове, гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, повишена температура, главоболие и миалгия.

Постмаркетинговите наблюдения показват, че най-сериозните нежелани реакции са синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и сериозно чернодробно заболяване/чернодробна недостатъчност и нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, характеризиращи се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция. Първите 18 седмици от лечението са критични, което налага строго наблюдение (вж. точка 4.4).

Обобщение в табличен вид на нежеланите реакции

Съобщавани са следните нежелани реакции, които могат да бъдат причинно свързани с приложението на Viramune. Честотите се основават на събраните от клинични проучвания данни за нежелани реакции, които се считат свързани с лечението с Viramune.

Честотата е определена като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: гранулоцитопения
Нечести: анемия

Нарушения на имунната система

Чести: свръхчувствителност (вкл. анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария)
Нечести: анафилактична реакция
Редки: нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, диария

Хепатобилиарни нарушения

Чести: хепатит (включително тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност (1,9%))
Нечести: жълтеница
Редки: фулминантен хепатит (който може да бъде фатален)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: обрив (12,5%)
Нечести: синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (която може да бъде фатална) (0,2%), ангиоедем, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: артралгия, миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: повишена температура, умора

Изследвания

Чести: отклонения в показателите при чернодробни функционални тестове (повишени нива на аланинаминотрансферазата, трансаминазите, аспартат аминотрансферазата, гама-глутамилтрансферазата, чернодробните ензими; наличие на хипертрансаминаземия)
Нечести: намалено съдържание на фосфора в кръвта; повишено кръвно налягане

Описание на избрани нежелани реакции

В проучване 1100.1090, от което са получени повечето данни за нежелани лекарствени реакции (n=28), пациентите на плацебо са с по-висок процент на гранулоцитопения (3,3%), отколкото тези на невирапин (2,5%).

По време на постмаркетинговото наблюдение е установена анафилактична реакция, която обаче не се наблюдава при рандомизирани контролирани клинични проучвания. Категорията на честотата е определена посредством статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, с експозиция на невирапин в рандомизираните контролирани клинични проучвания (n= 2 718).

При едновременното приложение с тенофовир/емтрицитабин се наблюдават повишено кръвно налягане и понижени нива на фосфор в кръвта.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Съобщавани са също следните нежелани реакции при приложение на невирапин в комбинация с други антиретровирусни агенти: панкреатит, периферна невропатия и тромбоцитопения. Тези нежелани реакции са свързани предимно с други антиретровирусни агенти и може да се очаква да се появят при приложение на невирапин в комбинация с други средства, въпреки че е малко вероятно тези нежелани реакции да се дължат на лечението с невирапин. Рядко са съобщавани синдроми на чернодробно-бъбречна недостатъчност.

В периода на започване на комбинирано антиретровирусно лечение (КАРТ) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени. В хода на имунно реактивиране се съобщават и някои автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит); въпреки това, съобщаваното до началото на заболяването време варира, и тези събития могат да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Основната клинично значима проява на токсичност на невирапин е появата на обрив, като свързаният с Vitamune обрив се наблюдава при 12,5% от пациентите в режим на комбинирано лечение в контролирани проучвания.

Обривите са обикновено леки до умерени, макулопапуларни еритематозни кожни обриви с или без пруритус, локализирани върху торса, лицето и крайниците. Съобщавана е свръхчувствителност (анафилаксия, ангиоедем, уртикария). Обривите се наблюдават самостоятелно или като нежелана лекарствена реакция, придружени с еозинофилия и системни симптоми, характеризирани се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция.

Тежки и животозастрашаващи кожни реакции са наблюдавани при пациенти, третирани с невирапин, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Съобщени са случаи на SJS, TEN и нежелани лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми с фатален изход. Повечето от тежките обриви се появяват през първите 6 седмици от лечението, като някои изискват хоспитализация, а един пациент е подложен на хирургическа интервенция (вж. точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Най-честите отклонения в лабораторните тестове са колебания в стойностите на чернодробните функции, включително ALAT, ASAT, GGT, тотален билирубин и алкална фосфатаза. Най-чести са асимптоматичните повишения на нивата на GGT. Съобщени са случаи на жълтеница. При пациенти, лекувани с невирапин, са наблюдавани случаи на хепатит (тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фулминантен хепатит с фатален изход). Най-добрият критерий за сериозно чернодробно усложнение са повишените стойности при тестове на чернодробна функция. Първите 18 седмици са критичен период, който изисква строго мониториране (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Базирайки се на данните от клинично проучване с 361 деца, повечето, от които са подложени на комбинирано лечение с зидовудин или/и диданозин, може да се заключи, че най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с невирапин са сходни с тези при възрастни. Гранулоцитопенията е по-често наблюдавана при деца. При отворено клинично проучване (ACTG 180) гранулоцитопения, оценена като свързана с лекарствен продукт, се наблюдава при 5/37 (13,5%) от пациентите. В двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване ACTG 245

честотата на възникване на сериозна гранулоцитопения, свързана с лекарствения продукт е 5/305 (1,6%). В тази популация са наблюдавани изолирани случаи на синдром на Stevens-Johnson или синдром на преход Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с невирапин. Съобщени са случаи на предозиране с Viramune, при дози вариращи от 800 mg до 6 000 mg дневно, в продължение на 15 дни. При пациентите е наблюдаван едем, нодозна еритема, умора, треска, главоболие, безсъние, гадене, белодробни инфилтрати, обрив, вертиго, повръщане, повишение на трансaminaзите и загуба на тегло. Всички тези нежелани лекарствени реакции са наложили прекъсване на лечението с невирапин.

Педиатрична популация

Съобщава се за един случай на случайно предозиране при новородено. Погълнатата доза е била 40 пъти по-висока от препоръчителната доза 2 mg/kg/ден. Наблюдавана е умерена неутропения и хиперлактатемия, като симптомите спонтанно отшумяли след седмица, без да има никакви клинични усложнения. Година по-късно, развитието на детето е било нормално.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, ННИОТ (ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза), АТС код: J05AG01.

Механизъм на действие

Невирапин е ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ) на HIV-1. Невирапин е неконкурентен инхибитор на обратната транскриптаза на HIV-1, но няма биологично значим инхибиращ ефект върху HIV-2 обратната транскриптаза или върху ДНК полимеразите α, β, γ или δ при еукариоти.

Антивирусна активност *in vitro*

Невирапин има медиана на стойността на EC_{50} (50% инхибиторна концентрация) 63 nM спрямо панел от HIV-1 група М изолати, съдържащи обвивка А, С, D, F, G и Н и циркулиращи рекомбинантни форми (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG и CRF12_BF, реплициращи в човешки 293 клетки от ембрионален бъбрек. В панел от 2 923 предимно подтип В HIV-1 клинични изолати средната стойност на EC_{50} е 90 nM. Сходни стойности на EC_{50} се наблюдават при измерване на антивирусна активност на невирапин в мононуклеарни клетки от периферна кръв, макрофаги, произхождащи от моноцити или лимфобластоидна клетъчна линия. Невирапин няма антивирусна активност в клетъчна култура спрямо изолати от група О HIV-1 и HIV-2.

Невирапин в комбинация с ефавиренц показва *in vitro* силно антагонистична анти-HIV-1 активност (вж. точка 4.5), която се засилва в комбинация с протеазния инхибитор ритонавир или фузионния инхибитор енфувиртид. Невирапин показва адитивна до синергична анти-HIV-1 активност в комбинация с протеазните инхибитори ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, саквинавир и типранавир и с нуклеозидните инхибитори на обратната

транскриптаза абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Анти-НВV лекарственият продукт адефовир и анти-НСV лекарственият продукт рибавирин противодействат на анти-НIV-1 активността на невирапин.

Резистентност

В клетъчна култура се появяват НIV-1 изолати с редуцирана чувствителност към невирапин (100 - 250 пъти). Генотипният анализ показва мутации в НIV-1 RT ген Y181C и/или V106A в зависимост от използвания вирусен щам и клетъчна линия. Времето до поява на резистентност към невирапин в клетъчна култура е непроменено, когато избора включва невирапин в комбинация с някои ННИОТ.

Генотипният анализ на изолати от антиретровирусно нелекувани преди това пациенти, имащи вирусологичен неуспех (n=71), приемащи невирапин един път дневно (n=25) или два пъти дневно (n=46) в комбинация с ламивудин и ставудин за 48 седмици показва, че изолати съответно от 8/25 и 23/46 пациенти, съдържат едно или повече от следните замествания, свързани с ННИОТ резистентност:

Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L и M230L.

Кръстосана резистентност

In vitro е наблюдавана бърза поява на НIV-щамове с кръстосана резистентност към ННИОТ. Очаква се кръстосана резистентност към ефавиренц след вирусологичен неуспех с невирапин. В зависимост от резултатите от изследванията за резистентност, след това може да се използва лечение, включващо етравирин. Кръстосана резистентност между невирапин и НIV протеазни инхибитори, НIV интегразни инхибитори или НIV инхибитори на сливането е малко вероятна поради това, че участващите таргетни ензими са различни. Подобно, възможността за кръстосана резистентност между невирапин и ННИОТ е малка, поради това, че молекулите имат различни свързващи центрове за обратната транскриптаза.

Клинични резултати

Viramune е оценен при лечение на нелекувани и вече лекувани болни.

Проучвания при нелекувани пациенти

2NN проучване

Двойното не-нуклеозидно проучване 2 NN е рандомизирано, открито, многоцентрово проспективно проучване, сравняващо ННИОТ невирапин, ефавиренц и двата лекарствени продукта, приемани заедно.

1 216 антиретровирусно нелекувани пациенти с изходна плазмена НIV-1 РНК > 5 000 копия/ml приемат Viramune 400 mg веднъж дневно, Viramune 200 mg два пъти дневно, ефавиренц 600 mg веднъж дневно или Viramune (400 mg) и ефавиренц (800 mg) веднъж дневно плюс ставудин и ламивудин в продължение на 48 седмици.

Първичната крайна точка, терапевтичен неуспех, е определена като по-малко от 1 log₁₀ намаление в плазмената НIV-1 РНК през първите 12 седмици или две последователни измервания на повече от 50 копия/ml след седмица 24 или прогресия на заболяването.

Медианата на възрастта е 34 години и около 64% са пациенти от мъжки пол, медианата на броя на CD4 клетките е 170 и 190 клетки в mm³ съответно в групите на Viramune два пъти дневно и ефавиренц. Няма значими разлики в демографските и изходните характеристики между групите, получаващи лечение.

Предварително определената първична крайна точка за ефикасност е сравнение между групите, получаващи лечение с Viramune два пъти дневно и ефавиренц.

Лечението с невирапин два пъти дневно и лечението с ефавиренц не се различават значимо ($p=0,091$) по отношение на ефикасност, която е измерена посредством показателя терапевтичен неуспех или който и да е от параметрите на терапевтичен неуспех, включително вирусологичен неуспех.

Едновременната употреба на невирапин (400 mg) плюс ефавиренц (800 mg) се свързва с най-високата честота на нежелани клинични събития и с най-висока степен на терапевтичен неуспех (53,1%). Тъй като лечението с невирапин плюс ефавиренц не показва допълнителна ефикасност и причинява повече нежелани събития, отколкото всеки лекарствен продукт поотделно, това лечение не се препоръчва.

Двадесет процента от пациентите, разпределени на невирапин два пъти дневно и 18% от пациентите, разпределени на ефавиренц имат поне едно нежелано клинично събитие от степен 3 или 4. Клиничен хепатит, съобщен като нежелано клинично събитие се проявява при 10 (2,6%) и 2 (0,5%) от пациентите съответно в групите на невирапин два пъти дневно и ефавиренц. Съотношението на пациенти с поне една лабораторно установена токсичност, свързана с черния дроб, от степен 3 или 4, е 8,3% за невирапин два пъти дневно и 4,5% за ефавиренц. От пациентите с лабораторно установена токсичност, свързана с черния дроб, от степен 3 или 4, съотношението на коинфектираните с вируса на хепатит В или С е 6,7% и 20,0% в групата на невирапин два пъти дневно, 5,6% и 11,1% в групата на ефавиренц.

Тригодишно проследяващо проучване на 2NN

Това е ретроспективно многоцентрово проучване, сравняващо три годишната антивирусна ефикасност на Viramune и ефавиренц в комбинация със ставудин и ламивудин при 2NN пациенти от седмица 49 до седмица 144. Пациенти, които участват в 2NN проучването и са все още на активно проследяване към седмица 48, когато приключва проучването и все още са на лечение в изследователския център са поканени да участват в това проследяване. Първичните крайни точки (процента пациенти с терапевтичен неуспех) и вторичните крайни точки на проучването, както и основното лечение са сходни с първоначалното 2NN проучване.

При това проучване е доказано дълготрайно повлияване от Viramune за поне 3 години, като между Viramune 200 mg два пъти дневно и ефавиренц се доказва еквивалентност в рамките на граници от 10% по отношение на терапевтичен неуспех. Както първичните ($p = 0,92$), така и вторичните крайни точки не показват статистически значими разлики между ефавиренц и Viramune 200 mg два пъти дневно.

Проучвания при лекувани преди това пациенти

NEFA проучване

Проучването NEFA е контролирано проспективно рандомизирано проучване, което оценява възможностите за лечение при пациенти с неустановимо натоварване, които са преминали от лечение, включващо протеазен инхибитор (ПИ) към Viramune, ефавиренц или абакавир. При проучването са рандомизирани 460 възрастни, които приемат два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза и поне един ПИ и тези, чиито плазмени HIV-1 РНК нива са под 200 копия/ml през поне последните шест месеца преминават от ПИ на Viramune (155 пациенти), ефавиренц (156) или абакавир (149).

Първичната крайна точка е смърт, прогресия до синдром на придобита имунна недостатъчност или увеличение на HIV-1 РНК нивата до 200 копия на милилитър или повече.

Оценките по Kaplan–Meier за вероятността за достигане на крайната точка на 12-ти месец са 10% за групата на Viramune, 6% за групата на ефавиренц и 13% за групата на абакавир ($p=0,10$ според intention-to-treat анализа).

Общата честота на нежелани събития е значимо по-ниска (61 пациенти или 41%) в групата на абакавир в сравнение с групата на невирапин (83 пациента или 54%) или групата на ефавиренц (89 пациенти или 57%). Значимо по-малко пациенти в групата на абакавир (9 пациенти или 6%) в сравнение с групата на невирапин (26 пациенти или 17%) или групата на ефавиренц (27 пациенти или 17%) прекратяват приема на лекарствения продукт поради нежелани събития.

Перинатална трансмисия

Проведени са няколко проучвания върху употребата на Viramune по отношение на перинатална трансмисия, и по-специално HIVNET 012. Това проучване е показало значимо редуциране на преминаването при приложение на единична доза невирапин (13.1 % (n = 310) в групата на Viramune, спрямо 25,1 % (n = 308) в групата с много кратък курс зидовудин (p = 0.00063)). Монотерапията с Viramune е свързана с развиване на резистентност към ННИОТ. Еднократна доза невирапин, приложена при майки или кърмачета, може да доведе до редуциране на ефикасността, ако по-късно, в рамките на 6 месеца или по-малко, се назначи схема за лечение на HIV с невирапин. Комбинацията на други антиретровирусни средства с еднократна доза невирапин намалява развитието на резистентност към невирапин. Когато са достъпни други антиретровирусни средства, еднократната доза Viramune трябва да се комбинира с допълнителни антиретровирусни лекарствени продукти с доказана ефикасност (съгласно препоръките на международно утвърдените ръководства).

Клиничната значимост на тези данни за европейските популации, все още не е установена. Освен това, в този случай Viramune е използван като еднократна доза за предпазване от вертикално предаване на HIV-1 инфекцията, но рискът от хепатотоксичност за майката и детето не може да бъде изключен.

Педиатрична популация

Резултатите от 48-седмичния анализ на проучването в Южна Африка VI 1100.1368 потвърждават, че дозата в групите на невирапин 4/7 mg/kg и 150 mg/m² е с добра поносимост и ефективна при лечението на нелекувани с антиретровирусни средства педиатрични пациенти. Наблюдава се значимо процентно подобрение на CD4+ клетките през 48-та седмица и при двете дозови групи. Също така, и двете схеми на прилагане са ефективни за намаляване на вирусния товар. В това 48-седмично проучване не са наблюдавани неочаквани находки по отношение на безопасността и при двете дозови групи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Viramune таблетки и перорална суспензия показват сравнима бионаличност и взаимозаменяемост при дози до 200 mg.

Абсорбция: Невирапин се абсорбира бързо (>90%) след перорално приложение при здрави доброволци и при възрастни с HIV-1 инфекция. Абсолютната бионаличност при 12 здрави възрастни доброволци след прилагане на единична доза е $93 \pm 9\%$ (средно SD) за таблетка от 50 mg и $91 \pm 8\%$ за разтвор за перорално приложение. Пиковите плазмени концентрации на невирапин от $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ (7,5 μM) са достигнати след 4 часа от приемането на единична доза от 200 mg. След многократни дозировки пиковите концентрации на невирапин се повишават линейно за дозите от 200 до 400 mg/дневно. Данните, съобщени в литературата за 20 заразени с HIV пациенти показват стационарни плазмени концентрации C_{max} 5,74 $\mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44) и C_{min} 3,73 $\mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08) с AUC 109,0 h* $\mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5) при пациенти, приемащи 200 mg невирапин два пъти дневно. Други публикувани данни потвърждават тези заключения. Дългосрочна ефикасност е най-вероятно да се постигне при пациенти, чийто нива на невирапин надвишават 3,5 $\mu\text{g/m}$ в края на дозовия интервал.

Разпределение: Невирапин е липофилен и напълно нейонизиран, при физиологично рН. След интравенозно приложение на здрави възрастни, обемът на разпределение на невирапин е $1,21 \pm 0,09 \text{ L/kg}$, което предполага, че при хора невирапин е широко разпределен. Невирапин бързо преминава през плацентата и се открива в майчиното мляко. В около 60% невирапин е свързан

с плазмените протеини в плазмени концентрации от 1-10 µg/mL. Концентрациите на невирапин в човешката цереброспинална течност (n=6) са 45% (±5 %) от концентрациите в плазмата. Това съотношение е приблизително еднакво с фракцията, която не е свързана с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминирание: *In vivo* проучвания при хора и *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че невирапин се биотрансформира чрез цитохром Р450 (оксидативен) метаболизъм до няколко хидроксилирани метаболити. *In vitro* изпитвания с човешки чернодробни микrozоми предполагат, че оксидативният метаболизъм на невирапин е медиран най-напред от цитохромни Р450 изозими от семейството на СYP3А, въпреки, че други изозими могат да имат вторична роля. В пълно изследване на наличност/екскреция при 8 здрави мъже доброволци, дозирани до достигане на стационарно състояние с невирапин 200 mg, даден 2 пъти дневно, последвано от единична доза от 50 mg от 14С-невирапин, приблизително 91,4 ± 10,5% от радиобелязаното количество е възстановено, с урината (81,3 ± 11,1 %), което представлява първичния път на екскреция, в сравнение с фекалиите (10,1 ± 1,5%). Повече от 80% от радиоактивността в урината е създадена от глюкуронидните конюгати на хидроксилираните метаболити. Следователно цитохромния Р450 метаболизъм, глюкуронидната конюгация и екскрецията чрез урината на глюкуронидните метаболити представлява първичния път на биотрансформацията на невирапин и елиминирането при хора. Само малка фракция (< 5%) от радиоактивността в урината (представляваща < 3% от общата доза) е в резултат от основното съединение. Поради това, бъбречната екскреция играе слаба роля в елиминирането на сродни съединения.

Невирапин показва, че е индуктор на чернодробните цитохром Р450 метаболитни ензими. Фармакокинетиката на автоиндукцията е характеризирана с около 1,5 до 2 пъти повишаване на установения орален клирънс на невирапин при лечение, започващо с единична доза, за 2-4 седмици при дозиране с 200-400 mg/ден. Автоиндукцията се изразява в съответстващо понижаване в терминалната фаза на полуживот на невирапин в плазмата от около 45 часа (единична доза) до около 25-30 часа след многократно дозиране с 200-400 mg/ден.

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката при еднократно дозиране на невирапин е сравнена при 23 пациенти с лека ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), умерена ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) или тежка ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност или бъбречно заболяване в краен стадий, изискващо диализа, спрямо 8 пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CLcr} > 30$ ml/min). Бъбречната недостатъчност (лека, умерено тежка и тежка) не води до значителни промени във фармакокинетиката на невирапин. Въпреки това, пациентите с бъбречно заболяване в краен стадий, което налага диализа, имат 43,5% намаление на областта под кривата на невирапин след едноседмичен прием. Наблюдава се също акумулация на невирапин хидрокси-метаболити в плазмата. Резултатите говорят, че добавянето на още 200 mg Viramune, към вече провежданото лечение с невирапин, след всяка диализа ще помогне да се избегнат ефектите на диализата върху клирънса на невирапин. Във всички останали случаи пациентите с $\text{CLcr} < 50$ ml/min не се нуждаят от промяна в дозата невирапин.

Чернодробно увреждане: Проведено е проучване на стационарните състояния, сравняващо 46 пациенти с лека (n=17, степен по Ishak 1-2), умерено тежка (n=20, степен по Ishak 3-4) или тежка (n=9, степен по Ishak 5-6, Child-Pugh А при 8 пациенти, не е приложимо за 1 Child-Pugh резултат) чернодробна фиброза като степен на чернодробно увреждане.

Проучваните пациенти са подложени на антиретровирусна терапия, съдържаща Viramune 200 mg два пъти дневно, за период от най-малко 6 седмици преди фармакокинетичното измерване, с медиана на продължителност на лечението 3,4 години. В това проучване фармакокинетичното разпределение на многократно доза невирапин и петте оксидативни метаболита не е променено.

Въпреки това, приблизително 15% от тези пациенти с чернодробна фиброза имат стойност на концентрация на невирапин в края на дозовия интервал над 9 000 ng/ml (два пъти обичайната

средна стойност). Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно мониторираны за признаци на индуцирана от лекарствения продукт токсичност.

Във фармакокинетично проучване на 200 mg еднократна доза неврапин при HIV-негативни пациенти с леко и умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) е наблюдавано значимо покачване на AUC при един пациент с Child-Pugh B и с асцит, което предполага, че пациентите с влошаваща се чернодробна функция и асцит може да са изложени на риск от кумулиране на неврапин в системното кръвообращение. Тъй като при многократно дозиране неврапин индуцира собствения си метаболизъм, това проучване на еднократна доза може да не отразява влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на многократната доза.(вж. точка 4.4).

Пол и старческа възраст

В мултинационално 2NN проучване е проведено популационно фармакокинетично подпроучване при 1 077 пациенти, 391 от които са от женски пол. Пациентите от женски пол показват 13,8% по-нисък клирънс на неврапин, отколкото пациентите от мъжки пол. Тази разлика не се счита за клинично свързана. Тъй като нито телесното тегло, нито индексът на телесна маса (ИТМ) оказват влияние върху клирънса на неврапин, резултата от полово обусловените разлики не може да бъде обяснен с телесния размер. Фармакокинетиката на неврапин при HIV-1-заразени възрастни не показва промени с възрастта (19-68 години) или расата (чернокожи, латиноамериканци или хора от европейската раса). Неврапин не е изследван при пациенти над 65 годишна възраст.

Педиатрична популация

Данните, отнасящи се до фармакокинетиката на неврапин са получени от два основни източника: едно 48 седмично педиатрично проучване в Южна Африка (BI 1100.1368), включващо 123 HIV-1 положителни, антиретровирусно необременени пациенти на възраст от 3 месеца до 16 години и един обобщен анализ от протоколите на пет педиатрични групи в клинични проучвания за СПИН, обхващащи 495 пациенти на възраст от 14 до 19 години.

Фармакокинетичните данни от 33 пациенти (на възраст между 0,77 – 13,7 години) в интензивните опитни групи показват, че клирънса на неврапин се повишава с покачване на възрастта по начин, свързан с повишаване на телесната повърхност. Доза от 150 mg/m² два пъти дневно (след две седмици период на натоварване с 150 mg/m² един път дневно) показва средна геометрична стойност или средна стойност на концентрация на неврапин в края на дозовия интервал между 4-6 µg/ml (както е заложено в данните при възрастни.) Също така, наблюдаваните концентрации на неврапин в края на дозовия интервал са сравними за двата метода.

Обобщените анализи от протоколи 245, 356, 366, 377 и 403 на пет педиатрични групи в клинични проучвания за СПИН позволяват оценяването на педиатрични пациенти на възраст по-малка от 3 месеца (n=17), включени в тези проучвания. Наблюдаваните плазмени концентрации на неврапин са в обхвата, наблюдаван при възрастни и при останалата педиатрична популация, но са по-вариабилни сред пациентите, особено през втория възрастов месец.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, освен рисковете, наблюдавани при клинични проучвания, на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. При проучвания за канцерогенност, неврапин индуцира чернодробни тумори при плъхове и мишки. Тези находки вероятно са свързани с факта, че неврапин се явява силен индуктор на чернодробните ензими, а не поради генотоксичен модел на действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Лактоза (като монохидрат)
Повидон К25
Натриев нишестен глюколат
Колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка за начално лечение

Опаковка от поливинил хлорид (PVC)/алуминиево фолио блистерни ленти от 7 таблетки.
Опаковките съдържат 2 блистерни ленти (14 таблетки).

Опаковки за поддържащо лечение

Опаковка от поливинил хлорид (PVC)/алуминиево фолио блистерни ленти от 10 таблетки.
Опаковките съдържат 6 или 12 блистерни ленти (60 или 120 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 1998 г.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 50 mg/5 ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 10 mg невирапин (като хемихидрат).

Всяка бутилка съдържа 2,4 g невирапин (като хемихидрат) в 240 ml Viramune перорална суспензия.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 150 mg захароза, 162 mg сорбитол, 1,8 mg метил парахидроксибензоат и 0,24 mg пропил парахидроксибензоат.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия.

Бяла до почти бяла на цвят хомогенна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Viramune е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV-1 инфектирани възрастни, юноши и деца във всички възрастови групи (вж. точка 4.2).

Повечето от наблюденията с Viramune са направени, когато той е приложен в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ). Изборът на последваща терапия след лечение с Viramune трябва да се базира на клиничен опит и тестове за резистентност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Viramune трябва да бъде предписван от лекари, които имат опит в лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Пациенти на и над 16 години

Препоръчителната доза Viramune е 20 ml (200 mg) перорална суспензия веднъж дневно през първите 14 дни (този период на постепенно натоварване трябва да бъде спазен поради факта, че с това се намалява честотата на обривите), последвана от 20 ml (200 mg) перорална суспензия два пъти дневно в комбинация с най-малко две допълнителни антиретровирусни средства.

Viramune се предлага още под формата на 200 mg таблетки за пациенти над 16 години или за по-големи деца, особено юноши с тегло 50 kg или повече, или чиято телесна повърхност е повече от 1,25 m².

Ако пациентът установи, че е пропуснал доза до 8 часа, след като е трябвало да бъде приета,

той трябва да приеме пропуснатата доза колкото се може по-скоро. Ако е пропуснатата доза и са минали повече от 8 часа, след като е трябвало да бъде приета, пациентът трябва да приема следващата доза в обичайното време.

Съображения за определяне на подходяща дозировка

При пациенти, при които се появи обрив по време на 14-дневния период на натоварване с 200 mg/ден (4 mg/kg/ден или 150 mg/m²/ден за педиатрични пациенти), не трябва да се повишава дозата Viramune, докато обривът не премине. Обривът трябва да бъде внимателно наблюдаван (вж. точка 4.4). Схемата на прилагане 200 mg веднъж дневно не трябва да се продължава повече от 28 дни, като своевременно трябва да се потърси алтернативно лечение, поради възможен риск от недостатъчна експозиция и резистентност.

При пациенти, при които се прекъсне приемането на невирапин за повече от 7 дни, трябва да се започне отново с препоръчителната схема на прилагане с период на натоварване две седмици.

Съществуват токсични прояви, изискващи прекъсване на терапията с Viramune (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не са провеждани конкретни проучвания с невирапин при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна дисфункция, налагаща диализа, се препоръчва добавянето на 200 mg невирапин след всяка диализна сесия. Пациенти с клирънс CL_{cr} ≥ 20 ml/min не изискват адаптиране на дозата, вижте точка 5.2.

Чернодробно увреждане

Невирапин не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, вж. точка 4.3). Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Общата дневна доза не трябва да надвишава 400 mg за всеки пациент, Viramune може да бъде дозиран при педиатрични пациенти, както според телесната повърхност (ТП), така и според телесното теглото по следния начин:

Според телесната повърхност, която се изчислява по формулата на Mosteller, препоръчителната перорална доза при педиатрични пациенти във всички възрастови групи е 150 mg/m² веднъж дневно през първите две седмици, последвана от 150 mg/m² два пъти дневно.

Изчисляване на количеството Viramune перорална суспензия (50 mg/5 ml), необходимо за прилагане при педиатрични пациенти въз основата на 150 mg/m² телесна повърхност:

ТП (m ²)	Количество (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

$$\text{Формула на Mosteller: ТП (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Височина (cm)} \times \text{Тегло (kg)}}{3600}}$$

Според теглото, препоръчителната перорална доза при педиатрични пациенти на възраст до 8 години е 4 mg/kg веднъж дневно през първите две седмици, последвана от 7 mg/kg два пъти дневно. За пациенти на възраст от 8 години и по-големи е 4 mg/kg веднъж дневно през първите две седмици, последвана от 4 mg/kg два пъти дневно.

Изчисляване на количеството Viramune перорална суспензия (50 mg/5 ml), необходимо за прилагане при педиатрични пациенти след две седмици период на натоварване.

Диапазон на теглото (kg) при пациенти < 8 години на базата на прием от 7 mg/kg телесно тегло	Диапазон на теглото (kg) при пациенти ≥ 8 години на базата на прием от 4 mg/kg телесно тегло	Количество (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

При всички пациенти под 16 годишна възраст, които приемат Viramune перорална суспензия, трябва често да се измерва теглото или телесната повърхност, за да се прецени дали е необходимо адаптиране на дозата.

Начин на приложение

От особена важност е да се приложи цялата измерена доза Viramune перорална суспензия. Това става с помощта на мерителна спринцовка. Ако се използва друг мерителен съд (например мерителна чашка или лъжичка за по-големи дози), той трябва да бъде добре изплакнат с вода и тази течност също трябва да се приложи на пациента. Viramune може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Повторно приложение при пациенти, при които се е наложило трайно прекъсване на лечението, поради тежък обрив или обрив, придружен с клинични симптоми, реакции на свръхчувствителност или клинично изявен хепатит, дължащ се на невирапин.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) или при пациенти, които преди лечението с Viramune имат ASAT или ALAT > 5 UNL, докато стойностите на ASAT/ ALAT се стабилизират до < 5 UNL.

Повторно приложение при пациенти, които са имали ASAT или ALAT > 5 UNL по време на лечение с невирапин и при които след повторно приложение на невирапин отново е настъпило влошаване на чернодробните функции (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от понижаване на плазмените концентрации и намаление на клиничните ефекти на невирапин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Viramune трябва да се прилага най-малко с две други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Viramune не трябва да се използва като самостоятелно активно антиретровирусно средство, тъй като монотерапията с което и да е антиретровирусно средство води до вирусна резистентност.

Първите 18 седмици от терапията с невирапин са критичен период, който изисква внимателно проследяване на пациентите, за да се открие потенциалната поява на тежки и животозастрашаващи кожни реакции (включително случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)) и тежък хепатит/чернодробна недостатъчност. Рискът от възникване на чернодробни и кожни нежелани реакции е най-голям през първите 6 седмици от лечението. Въпреки това, рискът от възникване на всякакъв вид чернодробни нарушения продължава и след този период и пациентите трябва да бъдат проследявани на чести интервали. Женският пол и високите стойности на CD4 клетките ($>250/\text{mm}^3$ за жени и $>400/\text{mm}^3$ за мъже) при започване на лечението с невирапин, са свързани с по-висок риск от възникване на чернодробни нежелани реакции, ако пациентът е с установими нива на HIV-1 РНК в плазмата (т.е. концентрация ≥ 50 копия/ml) в началото на терапията с невирапин. Тъй като при контролирани и неконтролирани изпитвания се наблюдава сериозна хепатотоксичност основно при пациенти с нива на вирусния товар в плазмата 50 копия/ml и по-високи, не трябва да се започва приема на невирапин от жени със стойности на CD4 клетките по-големи от 250 клетки/ mm^3 или от мъже със стойности на CD4 клетките по-големи от 400 клетки/ mm^3 , при които се установява HIV-1 РНК в плазмата, освен когато ползата надвишава риска от терапията.

В някои случаи чернодробните нарушения прогресират независимо, че лечението е прекъснато. Пациентите, при които се появяват симптоми на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност трябва да прекратят приема на невирапин и да се подложат незабавно на медицински преглед. Приемът на невирапин не трябва да се възстановява след възникване на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

Дозата трябва да се спазва стриктно, особено през 14-дневния период на натоварване (вж. точка 4.2).

Кожни реакции

При пациенти, лекувани с невирапин са наблюдавани тежки и животозастрашаващи кожни реакции, включително смъртни случаи, главно през първите 6 седмици от терапията. Наблюдавани са случаи на Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза и реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обриви, клинични симптоми и висцерални усложнения. Пациентите трябва да бъдат интензивно проследявани през първите 18 седмици на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно, ако се наблюдават изолирани обриви. Лечението с невирапин трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, развиващ тежки кожни реакции или обрив, характеризиращ се с клинични прояви (повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение), включително синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза. Лечението с невирапин трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, който е показал реакции на свръхчувствителност (характеризиращи се с обрив с клинични симптоми с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция), вж. точка 4.4.

Приложението на невирапин над препоръчителната доза може да доведе до увеличаване на честотата и сериозността на кожните реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Рабдомиолиза е наблюдавана при пациенти, при които са възникнали кожни и/или чернодробни реакции, свързани с употребата на невирапин.

Едновременното приложение с преднизон (40 mg/ден през първите 14 дни на лечението с Vitamine) не намалява развитието на невирапин-свързаните обриви и може да е свързано с увеличаване честотата на поява и тежестта на обривите през първите 6 седмици от лечението с невирапин.

Идентифицирани са някои рискови фактори за развитието на тежки кожни реакции, които включват неспазване на началната дозировка от 200 mg дневно (4 mg/kg или 150 mg/m² за деца) по време на периода на натоварване и продължителен интервал от време между началните симптоми и консултацията с лекар. При жените се забелязва по-голям риск от възникване на обрив, отколкото при мъжете, независимо дали лечението, което провеждат съдържа или не невирапин.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че основната проява на токсичност на невирапин е обривът. Те трябва да бъдат посъветвани, незабавно да съобщят на своя лекар, ако се появи обрив и без да отлагат да се консултират веднага след поява на симптомите. Повечето случаи на обриви, свързани с невирапин се наблюдават през първите 6 седмици от началото на лечението. Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за появата на обрив по време на този период. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че при поява на някакъв обрив по време на двуседмичния период на натоварване, дозата няма да се повишава, докато обрива не изчезне. Схемата на прилагане 200 mg веднъж дневно не трябва да се продължава повече от 28 дни, като своевременно трябва да се потърси алтернативно лечение, поради възможен риск от недостатъчна експозиция и резистентност. Специално се препоръчва внимателно проследяване на децата, особено през първите 18 седмици на лечение, тъй като тези пациенти е по-малко вероятно, отколкото възрастните да забележат или съобщат възникване на кожни реакции.

Пациент, при които се наблюдава тежък обрив или обрив, свързан с клинични симптоми като повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение, трябва да прекъсне приема на лекарствения продукт и да се подложи незабавно на медицински преглед. При такива пациенти не трябва да се започва отново лечение с невирапин.

Ако при пациентите се появи обрив, за който се предполага, че е свързан с невирапин, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция. Лечението с невирапин трябва бъде трайно преустановено при пациентите със средно до голямо увеличение на стойностите (ASAT или ALAT > 5 UNL).

При поява на реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив с клинични симптоми като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция, лечението с невирапин трябва да се прекъсне окончателно, без последващо подновяване (вж. точка 4.3).

Чернодробни реакции

При пациенти, лекувани с невирапин, са наблюдавани тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фатален фулминантен хепатит. Първите 18 седмици от лечението са критичен период, който изисква внимателно проследяване. Рискът от възникване на чернодробни нежелани реакции е най-голям през първите 6 седмици от лечението. Въпреки това, съществува риск и след този период, и наблюдението трябва да продължи на чести интервали през целия период на лечение.

Рабдомиолиза е наблюдавана при пациенти, при които са възникнали кожни и/или чернодробни реакции, свързани с употребата на невирапин.

Повишените нива на ASAT или ALAT $\geq 2,5$ ULN и/или придружаваща инфекция с хепатит В и/или С в началото на антиретровирусно лечение се свързва с повишен риск от чернодробни нежелани реакции в периода на антиретровирусното лечение като цяло, включително лечението, което съдържа невирапин.

При пациентите от женски пол и пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките които са лекувани за пръв път, началото на терапията с невирапин е свързано с по-голям риск от възникване на чернодробни нежелани реакции. При жените съществува три пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции, често свързани с обрив, отколкото при мъжете (5,8% спрямо 2,2%), докато и при двата пола пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките, лекувани за пръв път, при които се отчита HIV-1 РНК в плазмата, при започване на лечението с невирапин са изложени на по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции след прилагане на невирапин. Данните от ретроспективен анализ основно при пациенти с HIV-1 вирусен товар в плазмата 50 копия/ml и по-висок показват, че при жени с брой CD4 клетки >250 клетки/mm³ съществува 12 пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни нежелани реакции, в сравнение с жените с брой CD4 клетки <250 клетки/mm³ (11,0% спрямо 0,9%). Повишен риск се наблюдава и при мъже с установима HIV-1 РНК в плазмата и брой CD4 клетки >400 клетки/mm³ (6,3% спрямо 1,2% за мъжете с брой CD4 клетки <400 клетки/mm³). Такъв повишен риск от токсичност, базиран на броя CD4 клетки не е бил установен при пациенти с неустановими (< 50 копия/ml) нива на плазмения вирусен товар.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че чернодробните реакции са основна токсична проява на лечението с невирапин, изискваща внимателно проследяване през първите 18 седмици. Те трябва да бъдат информирани, че при поява на симптоми, предполагащи наличие на хепатит, трябва да прекратят приема на невирапин и да се подложат незабавно на медицински преглед, който да включва изследвания на чернодробната функция.

Чернодробно проследяване

Преди започване на терапия с невирапин и през съответни интервали по време на терапията, трябва да се провеждат клинично-химични изследвания, които включват чернодробни функционални тестове.

Има съобщения за абнормно чернодробно функциониране при лечение с невирапин, особено през първите няколко седмици.

Често се описват асимптоматични колебания в чернодробните ензими, които не са непременно противопоказание за приложението на невирапин. Асимптоматичното повишаване на GGT не е противопоказание за продължаване на лечението.

Проследяването на чернодробната функция трябва да се извършва на всеки две седмици през първите 2 месеца от лечението, на третия месец и регулярно след това. Препоръчва се също, чернодробното проследяване да се извършва, ако пациентите усетят прояви или симптоми, предполагащи хепатит и/или реакции на свръхчувствителност.

Ако ASAT или ALAT $\geq 2,5$ ULN преди или в периода на лечение, чернодробните функции трябва да бъдат проследявани по-често по време на обичайните клинични визити. Невирапин не трябва да се използва при пациенти, които преди лечението с невирапин имат ASAT или ALAT > 5 UNL, докато стойностите на ASAT/ ALAT се стабилизират до < 5 UNL (вж. точка 4.3).

Лекарите и пациентите трябва да следят за продромални симптоми или находки за хепатит, като анорексия, гадене, жълтеница, билирубинурия, ахолични изпражнения, хепатомегалия или болезненост на черния дроб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако тези симптоми се появят да потърсят незабавно медицинска помощ.

Ако ASAT или ALAT се повишат до > 5 ULN в периода на лечение, употребата на невирапин трябва незабавно да бъде преустановена. Ако стойностите на ASAT и ALAT се върнат към базовите и ако не се наблюдават клинични прояви или симптоми на хепатит, обрив, общи симптоми или находки, предполагащи органна дисфункция, може да се въведе отново невирапин според индивидуалния случай при начална доза от 200 mg/ден за 14 дни, последвани от 400 mg/ден. При тези случаи се изисква по-често проследяване на чернодробната функция. Ако се появят отново нарушения на чернодробната функция, лечението с невирапин трябва да бъде трайно преустановено.

Ако се появи клинично изявен хепатит, характеризиращ се с анорексия, гадене, повръщане, жълтеница И лабораторни находки (като средни или тежки нарушения в тестовете за чернодробна функция (с изключение на GGT), лечението с невирапин трябва да бъде окончателно преустановено. Viramune не трябва да се въвежда отново при пациенти, при които се е наложило окончателно прекъсване, поради клинично изявен хепатит, дължащ се на невирапин.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Viramune при пациенти със значими предшествващи чернодробни нарушения не са установени. Viramune е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, вж. точка 4.3). Фармакокинетичните резултати предполагат, че при пациенти с умерена чернодробна дисфункция (Child-Pugh B) невирапин трябва да се прилага с повишено внимание. При пациенти с хроничен хепатит В или С, които са подложени на комбинирана антиретровирусна терапията съществува повишен риск от възникване на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С трябва да се има предвид съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

При пациентите със съществуваща преди лечението чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, е налице повишена честота на отклоненията в чернодробната функция в периода на прилагане на комбинираната антиретровирусна терапията и те трябва да бъдат проследявани според установената практика. Ако съществуват данни за влошена чернодробна болест, трябва да се обмисли възможността за прекъсване или прекратяване на лечението при тези пациенти.

Други предупреждения

Профилактика след експозиция: При неинфектирани с HIV индивиди, получили многократна доза Viramune за профилактика след експозиция (PEP) (неразрешена употреба) се съобщава за случаи на сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност, изискваща трансплантация. Използването на Viramune не е оценено в рамките на специално проучване за PEP, особено по отношение продължителността на лечение и по тази причина категорично не се препоръчва.

Комбинираното лечение с невирапин не е средство за излекуване на HIV-1 инфекция. Пациентите могат да продължат да боледуват от заболявания, свързани с напреднала HIV-1 инфекция, включително с изявата на опортюнистични инфекции.

Хормонални методи за контрол на раждаемостта, различни от депо-медроксипрогестерон ацетат (ДМПА) не трябва да бъдат използвани като единствен метод на контрацепция при жени, приемащи Viramune, тъй като невирапин може да понижи плазмената концентрация на тези лекарствени продукти. Поради тази причина и за намаляване риска от предаване на HIV се

препоръчва бариерна контрацепция (например кондоми). Освен това, при приложение на постменопаузална хормонална терапия по време на лечението с невирапин, нейният терапевтичен ефект трябва да бъде мониториран.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

При клинични проучвания Viramune се свързва с повишаване на HDL холестерола и цялостно подобрене в съотношението общ към HDL холестерол. Въпреки това, поради липса на конкретни проучвания, клиничната значимост на тези находки не е известна. В допълнение, не се доказва нарушение на глюкозния метаболизъм от Viramune.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Синдром на имунно реактивиране: При инфектирани с HIV пациенти с тежък имунен дефицит към момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични прояви или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след започване на КАРТ. Съответни примери за това са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и при необходимост да бъдат лекувани. В хода на имунно реактивиране се съобщават и някои автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит); въпреки това, съобщаването до началото на заболяването време варира, и тези събития могат да възникнат много месеци след започване на лечението.

Наличните фармакокинетични данни предполагат, че едновременната употреба на рифампицин и невирапин не е препоръчителна. Освен това, не се препоръчва комбинирането на следните активни вещества с Viramune: ефавиренц, кетоконазол, етравирин, рилпивирин, елвитегравир (в комбинация с кобицистат), атазанавир (в комбинация с ритонавир), фосампrenaвир (ако не се прилага едновременно с ниска доза ритонавир) (вж. точка 4.5).

Често със зидовудин се свързва гранулоцитопения. По тази причина, при пациенти, които приемат невирапин и зидовудин едновременно и особено педиатрични пациенти, и пациенти, приемащи по-високи дози зидовудин, или пациенти с недостатъчен резерв от костен мозък, особено при онези с напреднало HIV заболяване има повишен риск от гранулоцитопения. Хематологичните параметри при такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Свърхчувствителност

Захароза: Viramune перорална суспензия съдържа 150 mg захароза в 1 ml. Пациентите с вродена непоносимост към фруктозата, глюкозно-галактозна малабсорбция или захаразно-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Сорбитол: Viramune перорална суспензия съдържа 162 mg захароза в 1 ml. Този лекарствен продукт не трябва да се приема от/прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

Метил-и пропил-парахидроксибензоати: Viramune перорална суспензия съдържа метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат, които могат да причинят алергична реакция (обикновено от забавен тип).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Невирапин е индуктор на CYP3A и потенциално на CYP2B6, с максимална индукция, проявяваща се в рамките на 2-4 седмици след започване на терапия с многократни дози.

Съединения, използващи този метаболитен път, могат да покажат намалени плазмени концентрации при едновременно приложение с невирапин. Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичната ефективност на метаболизираните от P450 лекарствени продукти, когато се приемат в комбинация с невирапин.

Абсорбцията на невирапин не се повлиява от храна, антиацидни средства или лекарствени продукти, които съдържат алкални буферни агенти.

Данните за взаимодействие са представени като геометрична средна стойност с 90% доверителен интервал (95% ДИ), когато тези данни са налични. НУ = Неустановено, ↑ = Повишаване, ↓ = Понижаване, ↔ = Няма ефект

Лекарства според терапевтичната област	Взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антиретровирусни средства		
НИОТ		
Диданозин 100-150 mg два пъти дневно	Диданозин AUC ↔ 1.8 (0,92-1,27) Диданозин C _{min} НУ Диданозин C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Диданозин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Емтрицитабин	Емтрицитабин не е инхибитор на човешките CYP 450 ензими.	Viramune и емтрицитабин може да се прилагат едновременно без коригиране на дозата.
Абакавир	В чернодробните микрозоми при човек, абакавир не инхибира изоформите на цитохром P450.	Viramune и абакавир може да се прилагат едновременно без коригиране на дозата.
Ламивудин 150 mg два пъти дневно	Не се наблюдават промени в клирънса и обема на разпределение на ламивудин, което не предполага индукционен ефект на невирапин върху клирънса на ламивудин.	Ламивудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Ставудин 30/40 mg два пъти дневно	Ставудин AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Ставудин C _{min} НУ Ставудин C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Невирапин: в сравнение с предишните контроли нивата на невирапин са непроменени.	Ставудин и Viramune могат да бъдат използвани, без да се коригира дозата.

Тенофовир 300 mg един път дневно	Плазмените нива на тенофовир остават непроменени, когато се прилага едновременно с невирапин. Плазмените нива на невирапин не се променят при едновременното приложение на тенофовир.	Тенофовир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Зидовудин 100-200 mg три пъти дневно	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Зидовудин C _{min} НУ Зидовудин C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Невирапин: зидовудин не оказва ефект върху фармакокинетиката.	Зидовудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата. Често със зидовудин се свързва гранулоцитопения. По тази причина при пациенти, които приемат невирапин и зидовудин едновременно и особено педиатрични пациенти, и пациенти, приемащи по-високи дози зидовудин, или пациенти с недостатъчен резерв от костен мозък, особено при онези с напреднало HIV заболяване има повишен риск от гранулоцитопения. Хематологичните параметри при такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
ННИОТ		
Ефавиренц 600 mg един път дневно	Ефавиренц AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Ефавиренц C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Ефавиренц C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Не се препоръчва да се прилагат едновременно ефавиренц и Viramune (вж. точка 4.4) поради допълнителна токсичност и липса на полза по отношение на ефикасността спрямо използването на ННИОТ самостоятелно (за резултати от 2NN проучване, вижте точка 5.1).
Етравирин	Едновременното приложение на етравирин и невирапин може да причини значително понижаване на плазмените концентрации на етравирин и загуба на терапевтичен ефект.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Viramune и ННИОТ (вж. точка 4.4).
Рилпивирин	Взаимодействието не е проучено.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Viramune и ННИОТ (вж. точка 4.4).

III		
Атазанавир/ ритонавир 300/100 mg един път дневно 400/100 mg един път дневно	<p>Атазанавир/р <u>300/100 mg</u>: Атазанавир/р AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Атазанавир/р C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Атазанавир/р C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p>Атазанавир/р <u>400/100 mg</u>: Атазанавир/р AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Атазанавир/р C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Атазанавир/р C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (сравнен с 300/100 mg без невирапин)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Невирапин C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Невирапин C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Не се препоръчва да се прилагат едновременно атазанавир/ритонавир и Viramune (вж. точка 4.4).
Дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	<p>Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Дарунавир C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Дарунавир C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Невирапин C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Невирапин C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Дарунавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно	<p>Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Ампренавир C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Ампренавир C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Невирапин C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Невирапин C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Не се препоръчва да се прилагат едновременно фосампренавир и Viramune, ако фосампренавир не е приложен заедно с ритонавир.
Фосампренавир/ ритонавир 700/100 mg два пъти дневно	<p>Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Ампренавир C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Ампренавир C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Невирапин C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Невирапин C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Фосампренавир/ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата (вж. точка 4.4).
Лопинавир/ритонавир (капсули) 400/100 mg два пъти дневно	<p>Възрастни: Лопинавир AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Лопинавир C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Лопинавир C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Препоръчва се повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 533/133 mg (4 капсули) или 500/125 mg (5 таблетки от 100/20 mg всяка) два пъти дневно с храна, когато се приема в комбинация с Viramune. Не се изисква коригиране на дозата, когато Viramune се прилага едновременно с лопинавир.

Лопинавир/ритонавир (перорален разтвор) 300/75 mg/m ² два пъти дневно	При деца: Лопинавир AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Лопинавир C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Лопинавир C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	При деца трябва да се има предвид повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 300/75 mg/m ² два пъти дневно с храна, когато се приема в комбинация с Viramune, особено при пациенти, при които се подозира намалена чувствителност към лопинавир/ритонавир.
Ритонавир 600 mg два пъти дневно	Ритонавир AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ритонавир C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ритонавир C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Невирапин: едновременно приложение на ритонавир не води до клинично значима промяна в плазмените нива на невирапин.	Ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Саквинавир/ ритонавир	Ограничените данни, които съществуват относно саквинавир меки желатинови капсули, подсилени от ритонавир, не показват каквото и да е клинично значимо взаимодействие между саквинавир меки желатинови капсули, подсилени от ритонавир и невирапин.	Саквинавир/ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Типранавир/ ритонавир 500/200 mg два пъти дневно	Не е провеждано специално проучване за взаимодействието. Ограничените данни от проучване фаза IIa при инфектирани с HIV пациенти показват клинично незначимо понижение на C _{min} на TPV с 20%.	Типранавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Инхибитори на сливането		
Енфувиртид	Поради метаболитния път не се очакват клинично значими фармакокинетични взаимодействия между енфувиртид и невирапин.	Енфувиртид и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Маравирок 300 mg един път дневно	Маравирок AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Маравирок C _{min} НУ Маравирок C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) в сравнение с предишните контроли Концентрациите на невирапин не са измервани, не се очаква повлияване.	Маравирок и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Интегразни инхибитори		
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно	Няма клинични данни. Поради метаболитния път на ралтегравир не се очаква взаимодействие.	Ралтегравир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.

Елвитегравир/ кобицистат	Взаимодействието не е проучено. Кобицистат, инхибитор на цитохром Р450 3А, инхибира в значителна степен чернодробните ензими, както и другите метаболитни пътища. Затова едновременното приложение е вероятно да доведе до изменение в плазмените концентрации на кобицистат и Viramune.	Не се препоръчва едновременно приложение на Viramune с елвитегравир в комбинация с кобицистат (вж. точка 4.4).
Антибиотици		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	Кларитромицин AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Кларитромицин C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Кларитромицин C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Метаболит 14-ОН кларитромицин AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Метаболит 14-ОН кларитромицин C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Метаболит 14-ОН кларитромицин C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Невирапин AUC ↑ 1,26 Невирапин C _{min} ↑ 1,28 Невирапин C _{max} ↑ 1,24 в сравнение с предишните контроли.	Значимо се понижава експозицията на кларитромицин, а експозицията на 14-ОН метаболита се повишава. Тъй като активният метаболит на кларитромицин има намалена активност спрямо <i>Mycobacterium avium</i> – интрацелуларен комплекс, общата активност спрямо този патоген може да бъде променена. Трябва да се има предвид алтернативно лечение на това с кларитромицин, като например с азитромицин. Препоръчва се внимателно проследяване за чернодробните отклонения.
Рифабутин 150 или 300 mg един път дневно	Рифабутин AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Рифабутин C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Рифабутин C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин C _{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин C _{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68) Съобщено е клинично незначимо увеличение на привидния клирънс на невирапин (до 9%), сравнен с предишни данни.	Не са наблюдавани клинично значими промени в средните фармакокинетичните параметри на рифабутин и Viramune. Рифабутин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата. Въпреки това, поради високата вариабилност между пациентите, при някои пациенти може да се наблюдава голямо повишаване на експозицията на рифабутин и увеличен риск от токсичност на рифабутин. Следователно е необходимо повишено внимание при едновременно прилагане.
Рифампицин	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Рифампицин C _{min} НУ	Не се препоръчва едновременното прилагане на

600 mg един път дневно	Рифампицин $C_{max} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22)$ Невирапин AUC ↓ 0,42 Невирапин $C_{min} \downarrow 0,32$ Невирапин $C_{max} \downarrow 0,50$ в сравнение с предишните контроли	рифампицин и Viramune (вж. точка 4.4). Лекарите, на които се налага да лекуват пациенти със съпътстваща туберкулоза и използват медикаментозен режим, включващ Viramune, трябва да обмислят едновременното прилагане на рифабутин вместо рифампицин.
Антимикотични средства		
Флуконазол 200 mg един път дневно	Флуконазол AUC $\leftrightarrow 0,94 (0,88-1,01)$ Флуконазол $C_{min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01)$ Флуконазол $C_{max} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99)$ Експозиция на невирапин: ↑100% в сравнение с предишни данни от самостоятелно прилагане на невирапин.	Поради риска от повишено излагане на невирапин при едновременното прилагане на тези два продукта е необходимо повишено внимание и редовно проследяване на пациентите.
Итраконазол 200 mg един път дневно	Итраконазол AUC ↓ 0,39 Итраконазол $C_{min} \downarrow 0,13$ Итраконазол $C_{max} \downarrow 0,62$ Невирапин: няма значима промяна във фармакокинетичните параметри на невирапин.	Трябва да се има предвид повишаване на дозата на итраконазол при едновременното прилагане на тези два продукта.
Кетоконазол 400 mg един път дневно	Кетоконазол AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Кетоконазол C_{min} НУ Кетоконазол $C_{max} \downarrow 0,56 (0,42-0,73)$ Плазмени нива на невирапин : ↑1,15-1,28 в сравнение с предишните контроли	Не се препоръчва едновременното прилагане на кетоконазол и Viramune (вж. точка 4.4).
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В И С		
Адефовир	Резултатите от проучванията <i>in vitro</i> показват слаб антагонизъм на адефовир към навирапин (вж. точка 5.1); това не се потвърждава от клиничните изпитвания и не се очаква понижение на ефикасността. Адефовир не повлиява нито една от изоформите на СYP, които участват в метаболизма на лекарствата при човека, и се отделя чрез бъбреците. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Адефовир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Ентекавир	Ентекавир не е субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром P450 (CYP450) - ензимната система. Поради метаболитния път на ентекавир, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Ентекавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.

Интерферони (пегилирани интерферони алфа 2a и алфа 2b)	Интерфероните нямат известен ефект върху СУР 3А4 или 2В6. Не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Интерферони и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Рибавирин	Резултатите от проучванията <i>in vitro</i> показват слаб антагонизъм на рибавирин към невирапин (вж. точка 5.1); това не се потвърждава от клиничните изпитвания и не се очаква понижение на ефикасността. Рибавирин не инхибира цитохром Р450 ензимната система, и няма доказателство от изпитванията за токсичност, че рибавирин индуцира чернодробните ензими. Не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Рибавирин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Телбивудин	Телбивудин не е субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром Р450 (СУР450) ензимната система. Поради метаболитния път на телбивудин не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Телбивудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
Циметидин	Циметидин: не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетичните параметри на циметидин. Невирапин C_{\min} ↑ 1,07	Циметидин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Варфарин	Взаимодействието между невирапин и антитромботичното средство варфарин е сложно, с потенциал както за повишаване, така и за понижаване на времето на съсирване при едновременна употреба.	Налага се внимателно проследяване на нивото на антикоагулация.
КОНТРАЦЕПТИВИ		
Депо-медроксипрогестерон ацетат (ДМПА) 150 mg всеки 3 месеца	ДМПА AUC ↔ ДМПА C_{\min} ↔ ДМПА C_{\max} ↔ Невирапин AUC ↑ 1,20 Невирапин C_{\max} ↑ 1,20	Едновременното прилагане на Viramune не променя ефектите на ДМПА върху потискане на овулацията. ДМПА и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Етинилестрадиол (ЕЕ) 0,035 mg	ЕЕ AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) ЕЕ C_{\min} НУ ЕЕ C_{\max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Пероралните хормонални контрацептиви не трябва да бъдат използвани като единствен метод на

Норетиндрон (НЕТ) 1,0 mg един път дневно	НЕТ AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) НЕТ C _{min} НУ НЕТ C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	контрацепция при жени, приемащи Viramune (вж. точка 4.4). По отношение на безопасност и ефикасност не са установени подходящи дози хормонални контрацептиви (перорални или други форми на приложение), различни от ДМПА, в комбинация с Viramune.
БОЛКОУСПОКОЯВАЩИ СРЕДСТВА/ОПИОИДИ		
Метадон индивидуално дозиране	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Метадон C _{min} ↓ НУ Метадон C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Лекуваните с метадон пациенти, започващи терапия с Viramune, трябва да бъдат проследени за абстиненция и дозата на метадон трябва да бъде съответно променена.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион	Серумните нива на неврапин може да спаднат при едновременна употреба с билковия продукт жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>). Това се дължи на индукция на метаболизиращите лекарствения продукт ензими и/или транспортните протеини от жълтия кантарион.	Не трябва да се прилагат едновременно билкови препарати, съдържащи жълт кантарион, и Viramune (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече взема жълт кантарион, проверете нивата на неврапин и по възможност вирусните нива и спрете жълтия кантарион. Нивата на неврапин може да нараснат при спиране на жълтия кантарион. Може да се наложи адаптиране на дозата Viramune. Индуциращият ефект може да продължи до 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.

Друга информация:

Метаболити на неврапин: Проучвания, при които се използват човешки чернодробни микросоми показват, че образуването на хидроксилирани метаболити на неврапин не е повлияно от наличието на дапсон, рифабутин, рифампицин и триметоприм/сулфаметоксазол. Кетоконазол и еритромицин инхибират значимо формирането на неврапин хидроксилирани метаболити.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал не трябва да използват пероралните контрацептиви като единствен метод за контрол на раждаемостта, тъй като неврапин може да понижи плазмените концентрации на тези лекарства (вж. точка 4.4 и 4.5).

Бременност

Наличните данни при бременни жени не показват малформации или фетална/неонатална токсичност. До момента няма други значими епидемиологични данни. При проучвания на репродуктивността, проведени при бременни плъхове и зайци не е наблюдавана изразена тератогенност (вж. точка 5.3). Няма проведени адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Трябва с особено внимание да се предписва невирапин на бременни жени (вж. точка 4.4). Тъй като при пациенти от женски пол със стойности на CD4 клетките над 250 клетки/mm³ и установима HIV-1 РНК в плазмата (50 и повече копия/ml) по-често се появява хепатотоксичност, това състояние трябва да се има предвид, когато се взема решение за лечението (вж. точка 4.4). Няма достатъчно данни за да се потвърди, че липсата на повишен риск от поява на токсичност в началото на терапията с невирапин при предварително лекувани жени с неустановим вирусен товар (по-малък от 50 копия/ml на HIV-1 в плазмата) и стойности на CD4 клетките над 250 клетки/mm³ се отнася и за бременни жени. Всички рандомизирани изпитвания, които имат за цел решаването на този проблем изключват бременни жени, като те са слабо представени в кохортните изпитвания, както и в мета-анализите.

Кърмене

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При токсикологични изпитвания върху репродуктивността данни за увреждане на фертилитета се наблюдава при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма специфични проучвания относно способността за шофиране и работата с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани за това, че могат да се появят нежелани реакции, като умора, по време на лечението с Viramune. Затова се препоръчва шофирането и работата с машини да стават с повишено внимание. Ако пациентите изпитат умора, те трябва да избягват потенциално опасни дейности, като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При всички клинични проучвания най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лечението с Viramune са обрив, алергични реакции, хепатит, отклонения в резултатите на чернодробните функционални тестове, гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, повишена температура, главоболие и миалгия.

Постмаркетинговите наблюдения показват, че най-сериозните нежелани реакции са синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, сериозно чернодробно заболяване/чернодробна недостатъчност и нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, характеризиращи се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция. Първите 18 седмици от лечението са критични, което налага строго наблюдение (вж. точка 4.4).

Обобщение в табличен вид на нежеланите реакции

Съобщавани са следните нежелани реакции, които могат да бъдат причинно свързани с приложението на Viramune. Честотите се основават на събраните от клинични проучвания данни за нежелани реакции, които се считат свързани с лечението с Viramune.

Честотата е определена като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: гранулоцитопения
Нечести: анемия

Нарушения на имунната система

Чести: свръхчувствителност (вкл. анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария)
Нечести: анафилактична реакция
Редки: нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Гастроинтестинални нарушения

Чести: гадене, повръщане, коремна болка, диария

Хепатобилиарни нарушения

Чести: хепатит (включително тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност (1,9%))
Нечести: жълтеница
Редки: фулминантен хепатит (който може да бъде фатален)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: обрив (12,5%)
Нечести: синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (която може да бъде фатална) (0,2%), ангиоедем, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: артралгия, миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: повишена температура, умора

Изследвания

Чести: отклонения в показателите при чернодробни функционални тестове (повишени нива на аланин аминотрансферазата, трансаминазите, аспартат аминотрансферазата, гама-глутамилтрансферазата, чернодробните ензими; хипертрансаминаземия)
Нечести: намалено съдържание на фосфора в кръвта; повишено кръвно налягане

Описание на избрани нежелани реакции

В проучване 1100.1090, от което са получени повечето данни за нежелани лекарствени реакции (n=28), пациентите на плацебо са с по-висок процент на гранулоцитопения (3,3%), отколкото тези на невирапин (2,5%).

По време на постмаркетинговото наблюдение е установена анафилактична реакция, която обаче не се наблюдава при рандомизирани контролирани клинични проучвания. Категорията на честотата е определена посредством статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти с експозиция на невирапин в рандомизираните контролирани клинични проучвания (n= 2 718).

При едновременното приложение с тенофовир/емтрицитабин, се наблюдават повишено кръвно налягане и понижени нива на фосфор в кръвта.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Съобщавани са също следните нежелани реакции при приложение на невирапин в комбинация с други антиретровирусни агенти: панкреатит, периферна невропатия и тромбоцитопения. Тези нежелани реакции са свързани предимно с други антиретровирусни агенти и може да се очаква да се появят при приложение на невирапин в комбинация с други средства, въпреки че е малко вероятно тези нежелани реакции да се дължат на лечението с невирапин. Рядко са съобщавани синдроми на чернодробно-бъбречна недостатъчност.

В периода на започване на комбинирано антиретровирусно лечение (КАРТ) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени. В хода на имунно реактивиране се съобщават и някои автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит); въпреки това, съобщаваното до началото на заболяването време варира, и тези събития могат да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Основната клинично значима проява на токсичност на невирапин е появата на обрив като свързаният с Vitamune обрив се наблюдава при 12,5% от пациентите в режим на комбинирано лечение в контролирани проучвания.

Обривите са обикновено леки до умерени, макулопапуларни еритематозни кожни обриви с или без пруритус, локализирани върху торса, лицето и крайниците. Съобщавана е свръхчувствителност (анафилаксия, ангиоедем, уртикария). Обривите се наблюдават самостоятелно или като нежелана лекарствена реакция, придружени с еозинофилия и системни симптоми, характеризирани се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция.

Тежки и животозастрашаващи кожни реакции са наблюдавани при пациенти, третирани с невирапин, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Съобщени са случаи на SJS, TEN и нежелани лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми с фатален изход. Повечето от тежките обриви се появяват през първите 6 седмици от лечението, като някои изискват хоспитализация, а един пациент е подложен на хирургическа интервенция (вж. точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Най-честите отклонения в лабораторните тестове са колебания в стойностите на чернодробните функции, включително ALAT, ASAT, GGT, тотален билирубин и алкална фосфатаза. Най-чести са асимптоматичните повишения на нивата на GGT. Съобщени са случаи на жълтеница. При пациенти, лекувани с невирапин, са наблюдавани случаи на хепатит (тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фулминантен хепатит с фатален изход). Най-добрият критерий за сериозно чернодробно усложнение са повишените стойности при тестове на чернодробна функция. Първите 18 седмици са критичен период, който изисква строго мониториране (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Базирайки се на данните от клинично проучване с 361 деца, повечето, от които са подложени на комбинирано лечение с зидовудин или/и диданозин, може да се заключи, че най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с невирапин са сходни с тези при възрастни. Гранулоцитопенията е по-често наблюдавана при деца. При отворено клинично проучване (ACTG 180) гранулоцитопения, оценена като свързана с лекарствен продукт, се наблюдава при 5/37 (13,5%) от пациентите. В двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване ACTG 245

честотата на възникване на сериозна гранулоцитопения свързана с лекарствения продукт е 5/305 (1,6%). В тази популация са наблюдавани изолирани случаи на синдром на Stevens-Johnson или синдром на преход Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с невирапин. Съобщени са случаи на предозиране с Viramune, при дози, вариращи от 800 mg до 6 000 mg дневно, в продължение на 15 дни. При пациентите е наблюдаван едем, нодозна еритема, умора, треска, главоболие, безсъние, гадене, белодробни инфилтрати, обрив, вертиго, повръщане, повишение на трансaminaзите и загуба на тегло. Всички тези нежелани лекарствени реакции са наложили прекъсване на лечението с невирапин.

Педиатрична популация

Съобщава се за един случай на случайно предозиране при новородено. Погълнатата доза е била 40 пъти по-висока от препоръчителната доза 2 mg/kg/ден. Наблюдавана е умерена неутропения и хиперлактатемия, като симптомите спонтанно отшумяли след седмица, без да има никакви клинични усложнения. Година по-късно, развитието на детето е било нормално.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, ННИОТ (ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза), АТС код: J05AG01

Механизъм на действие

Невирапин е ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ) на HIV-1. Невирапин е неконкурентен инхибитор на обратната транскриптаза на HIV-1, но няма биологично значим инхибиращ ефект върху HIV-2 обратната транскриптаза или върху ДНК полимеразите α, β, γ или δ при еукариоти.

Антивирусна активност *in vitro*:

Невирапин има медиана на стойността на EC_{50} (50% инхибиторна концентрация) 63 nM спрямо панел от HIV-1 група M изолати, съдържащи обвивка A, C, D, F, G и H и циркулиращи рекомбинантни форми (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG и CRF12_BF, реплициращи в човешки 293 клетки от ембрионален бъбрек. В панел от 2 923 предимно подтип B HIV-1 клинични изолати средната стойност на EC_{50} е 90 nM. Сходни стойности на EC_{50} се наблюдават при измерване на антивирусна активност на невирапин в мононуклеарни клетки от периферна кръв, макрофаги, произхождащи от моноцити или лимфобластоидна клетъчна линия. Невирапин няма антивирусна активност в клетъчна култура спрямо изолати от група O HIV-1 и HIV-2.

Невирапин в комбинация с ефавиренц показва *in vitro* силно антагонистична анти-HIV-1 активност (вж. точка 4.5), която се засилва в комбинация с протеазния инхибитор ритонавир или фузионния инхибитор енфувиртид. Невирапин показва адитивна до синергична анти-HIV-1 активност в комбинация с протеазните инхибитори ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, саквинавир и типранавир и с нуклеозидните инхибитори на обратната

транскриптаза абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Анти-НВV лекарственият продукт адефовир и анти-НСV лекарственият продукт рибавирин противодействат на анти-НIV-1 активността на невирапин.

Резистентност

В клетъчна култура се появяват НIV-1 изолати с редуцирана чувствителност към невирапин (100 - 250 пъти). Генотипният анализ показва мутации в НIV-1 RT ген Y181C и/или V106A в зависимост от използвания вирусен щам и клетъчна линия. Времето до поява на резистентност към невирапин в клетъчна култура е непроменено, когато избора включва невирапин в комбинация с някои ННИОТ.

Генотипният анализ на изолати от антиретровирусно нелекувани преди това пациенти, имащи вирусологичен неуспех (n=71), приемащи невирапин един път дневно (n=25) или два пъти дневно (n=46) в комбинация с ламивудин и ставудин за 48 седмици показва, че изолати съответно от 8/25 и 23/46 пациенти, съдържат едно или повече от следните замествания, свързани с ННИОТ резистентност: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L и M230L.

Кръстосана резистентност

In vitro е наблюдавана бърза поява на НIV-щамове с кръстосана резистентност към ННИОТ. Очаква се кръстосана резистентност към ефавиренц след вирусологичен неуспех с невирапин. В зависимост от резултатите от изследванията за резистентност, след това може да се използва лечение, включващо етравирин. Кръстосана резистентност между невирапин и НIV протеазни инхибитори, НIV интегразни инхибитори или НIV инхибитори на сливането е малко вероятна поради това, че участващите таргетни ензими са различни. Подобно, възможността за кръстосана резистентност между невирапин и НИОТ е малка, поради това, че молекулите имат различни свързващи центрове за обратната транскриптаза.

Клинични резултати

Viramune е оценен при лечение на нелекувани и вече лекувани болни.

Проучвания при нелекувани пациенти

2NN проучване

Двойното не-нуклеозидно проучване 2 NN е рандомизирано, открито, многоцентрово проспективно проучване, сравняващо ННИОТ невирапин, ефавиренц и двата лекарствени продукта, приемани заедно.

1 216 антиретровирусно нелекувани пациенти с изходна плазмена НIV-1 РНК > 5 000 копия/ml приемат Viramune 400 mg веднъж дневно, Viramune 200 mg два пъти дневно, ефавиренц 600 mg веднъж дневно или Viramune (400 mg) и ефавиренц (800 mg) веднъж дневно плюс ставудин и ламивудин в продължение на 48 седмици.

Първичната крайна точка, терапевтичен неуспех, е определена като по-малко от 1 log₁₀ намаление в плазмената НIV-1 РНК през първите 12 седмици или две последователни измервания на повече от 50 копия/ml след седмица 24 или прогресия на заболяването.

Медианата на възрастта е 34 години и около 64% са пациенти от мъжки пол, медианата на броя на CD4 клетките е 170 и 190 клетки в mm³ съответно в групите на Viramune два пъти дневно и ефавиренц. Няма значими разлики в демографските и изходните характеристики между групите, получаващи лечение.

Предварително определената първична крайна точка за ефикасност е сравнение между групите, получаващи лечение с Viramune два пъти дневно и ефавиренц.

Лечението с невирапин два пъти дневно и лечението с ефавиренц не се различават значимо ($p=0,091$) по отношение на ефикасност, която е измерена посредством показателя терапевтичен неуспех или който и да е от параметрите на терапевтичен неуспех, включително вирусологичен неуспех.

Едновременната употреба на невирапин (400 mg) плюс ефавиренц (800 mg) се свързва с най-високата честота на нежелани клинични събития и с най-висока степен на терапевтичен неуспех (53,1%). Тъй като лечението с невирапин плюс ефавиренц не показва допълнителна ефикасност и причинява повече нежелани събития, отколкото всеки лекарствен продукт поотделно, това лечение не се препоръчва.

Двадесет процента от пациентите, разпределени на невирапин два пъти дневно и 18% от пациентите, разпределени на ефавиренц имат поне едно нежелано клинично събитие от степен 3 или 4. Клиничен хепатит, съобщен като нежелано клинично събитие се проявява при 10 (2,6%) и 2 (0,5%) от пациентите съответно в групите на невирапин два пъти дневно и ефавиренц. Съотношението на пациенти с поне една лабораторно установена токсичност, свързана с черния дроб, от степен 3 или 4, е 8,3% за невирапин два пъти дневно и 4,5% за ефавиренц. От пациентите с лабораторно установена токсичност, свързана с черния дроб, от степен 3 или 4, съотношението на коинфектираните с вируса на хепатит В или С е 6,7% и 20,0% в групата на невирапин два пъти дневно, 5,6% и 11,1% в групата на ефавиренц.

Тригодишно проследяващо проучване на 2NN

Това е ретроспективно многоцентрово проучване, сравняващо три годишната антивирусна ефикасност на Viramune и ефавиренц в комбинация със ставудин и ламивудин при 2NN пациенти от седмица 49 до седмица 144. Пациенти, които участват в 2NN проучването и са все още на активно проследяване към седмица 48, когато приключва проучването и все още са на лечение в изследователския център са поканени да участват в това проследяване. Първичните крайни точки (процента пациенти с терапевтичен неуспех) и вторичните крайни точки на проучването, както и основното лечение са сходни с първоначалното 2NN проучване.

При това проучване е доказано дълготрайно повлияване от Viramune за поне 3 години, като между Viramune 200 mg два пъти дневно и ефавиренц се доказва еквивалентност в рамките на граници от 10% по отношение на терапевтичен неуспех. Както първичните ($p = 0,92$), така и вторичните крайни точки не показват статистически значими разлики между ефавиренц и Viramune 200 mg два пъти дневно.

Проучвания при лекувани преди това пациенти

NEFA проучване

Проучването NEFA е контролирано проспективно рандомизирано проучване, което оценява възможностите за лечение при пациенти с неустановимо натоварване, които са преминали от лечение, включващо протеазен инхибитор (ПИ) към Viramune, ефавиренц или абакавир. При проучването са рандомизирани 460 възрастни, които приемат два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза и поне един ПИ и тези, чиито плазмени HIV-1 РНК нива са под 200 копия/ml през поне последните шест месеца преминават от ПИ на Viramune (155 пациенти), ефавиренц (156) или абакавир (149).

Първичната крайна точка е смърт, прогресия до синдром на придобита имунна недостатъчност или увеличение на HIV-1 РНК нивата до 200 копия на милилитър или повече.

Оценките по Kaplan–Meier за вероятността за достигане на крайната точка на 12-ти месец са 10% за групата на Viramune, 6% за групата на ефавиренц и 13% за групата на абакавир ($p=0,10$ според intention-to-treat анализа).

Общата честота на нежелани събития е значимо по-ниска (61 пациенти или 41%) в групата на абакавир в сравнение с групата на невирапин (83 пациента или 54%) или групата на ефавиренц (89 пациенти или 57%). Значимо по-малко пациенти в групата на абакавир (9 пациенти или 6%)

в сравнение с групата на невирапин (26 пациенти или 17%) или групата на ефавиренц (27 пациенти или 17%) прекратяват приема на лекарствения продукт поради нежелани събития.

Перинатална трансмисия

Проведени са няколко проучвания върху употребата на Viramune по отношение на перинатална трансмисия, и по-специално HIVNET 012. Това проучване е показало значимо редуциране на преминаването при приложение на единична доза невирапин (13.1 % (n = 310) в групата на Viramune, спрямо 25,1 % (n = 308) в групата с много кратък курс зидовудин (p = 0.00063)). Монотерапията с Viramune е свързана с развиване на резистентност към ННИОТ. Еднократна доза невирапин, приложена при майки или кърмачета, може да доведе до редуциране на ефикасността, ако по-късно, в рамките на 6 месеца или по-малко, се назначи схема за лечение на HIV с невирапин. Комбинацията на други антиретровирусни средства с еднократна доза невирапин намалява развитието на резистентност към невирапин. Когато са достъпни други антиретровирусни средства, еднократната доза Viramune трябва да се комбинира с допълнителни антиретровирусни лекарствени продукти с доказана ефикасност (съгласно препоръките на международно утвърдените ръководства).

Клиничната значимост на тези данни за европейските популации, все още не е установена. Освен това, в този случай Viramune е използван като еднократна доза за предпазване от вертикално предаване на HIV-1 инфекцията, но рискът от хепатотоксичност за майката и детето не може да бъде изключен.

Педиатрична популация

Резултатите от 48-седмичния анализ на проучването в Южна Африка VI 1100.1368 потвърждават, че дозата в групите на невирапин 4/7 mg/kg и 150 mg/m² е с добра поносимост и ефективна при лечението на нелекувани с антиретровирусни средства педиатрични пациенти. Наблюдава се значимо процентно подобрене на CD4+ клетките през 48-та седмица и при двете дозови групи. Също така, и двете схеми на прилагане са ефективни за намаляване на вирусния товар. В това 48 седмично проучване не са наблюдавани неочаквани находки по отношение на безопасността и при двете дозови групи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Viramune таблетки и перорална суспензия показват сравнима бионаличност и взаимозаменяемост при дози до 200 mg.

Абсорбция: Невирапин се абсорбира бързо (>90%) след перорално приложение при здрави доброволци и при възрастни с HIV-1 инфекция. Абсолютната бионаличност при 12 здрави възрастни доброволци след прилагане на единична доза е $93 \pm 9\%$ (средно SD) за таблетка от 50 mg и $91 \pm 8\%$ за разтвор за перорално приложение. Пиковите плазмени концентрации на невирапин от $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ (7,5 μM) са достигнати след 4 часа от приемането на единична доза от 200 mg. След многократни дозировки пиковите концентрации на невирапин се повишават линейно за дозите от 200 до 400 mg/дневно. Данните, съобщени в литературата за 20 заразени с HIV пациенти, показват стационарни плазмени концентрации C_{max} 5,74 $\mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44) и C_{min} 3,73 $\mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08) с AUC 109,0 h* $\mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5) при пациенти, приемащи 200 mg невирапин два пъти дневно. Други публикувани данни потвърждават тези заключения. Дългосрочна ефикасност е най-вероятно да се постигне при пациенти, чийто нива на невирапин надвишават 3,5 $\mu\text{g/m}$ в края на дозовия интервал.

Разпределение: Невирапин е липофилен и напълно нейонизиран, при физиологично pH. След интравенозно приложение на здрави възрастни, обемът на разпределение на невирапин е $1,21 \pm 0,09 \text{ L/kg}$, което предполага, че при хора невирапин е широко разпределен. Невирапин бързо преминава през плацентата и се открива в майчиното мляко. В около 60% невирапин е свързан с плазмените протеини в плазмени концентрации от 1-10 $\mu\text{g/mL}$. Концентрациите на невирапин в човешката цереброспинална течност (n=6) са 45% ($\pm 5\%$) от концентрациите в плазмата. Това

съотношение е приблизително еднакво с фракцията, която не е свързана с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране: *In vivo* проучвания при хора и *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че невирапин се биотрансформира чрез цитохром Р450 (оксидативен) метаболизъм до няколко хидроксилирани метаболити. *In vitro* изпитвания с човешки чернодробни микрозоми предполагат, че оксидативният метаболизъм на невирапин е медиран най-напред от цитохромни Р450 изозими от семейството на СYP3А, въпреки, че други изозими могат да имат вторична роля. В пълно изследване на наличност/екскреция при 8 здрави мъже доброволци, дозирани до достигане на стационарно състояние с невирапин 200 mg, даден 2 пъти дневно, последвано от единична доза от 50 mg от 14С-невирапин, приблизително $91,4 \pm 10,5\%$ от радиобелязаното количество е възстановено, с урината ($81,3 \pm 11,1\%$), което представя първичния път на екскреция, в сравнение с фекалиите ($10,1 \pm 1,5\%$). Повече от 80% от радиоактивността в урината е създадена от глюкуронидните конюгати на хидроксилираните метаболити. Следователно цитохромния Р450 метаболизъм, глюкуронидната конюгация и екскрецията чрез урината на глюкуронидните метаболити представлява първичния път на биотрансформацията на невирапин и елиминирането при хора. Само малка фракция (< 5%) от радиоактивността в урината (представляваща < 3% от общата доза) е в резултат от основното съединение. Поради това, бъбречната екскреция играе слаба роля в елиминирането на сродни съединения.

Невирапин показва, че е индуктор на чернодробните цитохром Р450 метаболитни ензими. Фармакокинетиката на автоиндукцията е характеризирана с около 1,5 до 2 пъти повишаване на установения орален клирънс на невирапин при лечение, започващо с единична доза, за 2-4 седмици при дозиране с 200-400 mg/ден. Автоиндукцията се изразява в съответстващо понижаване в терминалната фаза на полуживот на невирапин в плазмата от около 45 часа (единична доза) до около 25-30 часа след многократно дозиране с 200-400 mg/ден.

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката при еднократно дозиране на невирапин е сравнена при 23 пациенти с лека ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), умерена ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) или тежка ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност или бъбречно заболяване в краен стадий, изискващо диализа, спрямо 8 пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CLcr} > 30 \text{ ml/min}$). Бъбречната недостатъчност (лека, умерено тежка и тежка) не води до значителни промени във фармакокинетиката на невирапин. Въпреки това, пациентите с бъбречно заболяване в краен стадий, което налага диализа, имат 43,5% намаление на областта под кривата на невирапин след едноседмичен прием. Наблюдава се също акумулация на невирапин хидрокси-метаболити в плазмата. Резултатите говорят, че добавянето на още 200 mg Viramune, към вече провежданото лечение с невирапин, след всяка диализа ще помогне да се избегнат ефектите на диализата върху клирънса на невирапин. Във всички останали случаи пациентите с $\text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ не се нуждаят от промяна в дозата невирапин.

Чернодробно увреждане: Проведено е проучване на стационарните състояния, сравняващо 46 пациенти с лека ($n=17$, степен по Ishak 1-2), умерено тежка ($n=20$, степен по Ishak 3-4) или тежка ($n=9$, степен по Ishak 5-6, Child-Pugh А при 8 пациенти, не е приложимо за 1 Child-Pugh резултат) чернодробна фиброза като степен на чернодробно увреждане.

Проучваните пациенти са подложени на антиретровирусна терапия, съдържаща Viramune 200 mg два пъти дневно, за период от най-малко 6 седмици преди фармакокинетичното измерване, с медиана на продължителност на лечението 3,4 години. В това проучване фармакокинетичното разпределение на многократно доза невирапин и петте оксидативни метаболита не е променено.

Въпреки това, приблизително 15% от тези пациенти с чернодробна фиброза имат стойност на концентрация на невирапин в края на дозовия интервал над 9 000 ng/ml (два пъти обичайната

средна стойност). Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно мониторираны за признаци на индуцирана от лекарствения продукт токсичност.

Във фармакокинетично проучване на 200 mg еднократна доза невирапин при HIV-негативни пациенти с леко и умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4) е наблюдавано значимо покачване на AUC при един пациент с Child-Pugh B и с асцит, което предполага, че пациентите с влошаваща се чернодробна функция и асцит може да са изложени на риск от кумулиране на невирапин в системното кръвообращение. Тъй като при многократно дозиране невирапин индуцира собствения си метаболизъм, това проучване на еднократна доза може да не отразява влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на многократната доза. (вж. точка 4.4).

Пол и старческа възраст

В мултинационално 2NN проучване е проведено популационно фармакокинетично подпроучване при 1 077 пациенти, 391 от които са от женски пол. Пациентите от женски пол показват 13,8% по-нисък клирънс на невирапин, отколкото пациентите от мъжки пол. Тази разлика не се счита за клинично свързана. Тъй като нито телесното тегло, нито индексът на телесна маса (ИТМ) оказват влияние върху клирънса на невирапин, резултата от полово обусловените разлики не може да бъде обяснен с телесния размер. Фармакокинетиката на невирапин при HIV-1-заразени възрастни не показва промени с възрастта (19-68 години) или расата (чернокожи, латиноамериканци или хора от европейската раса). Невирапин не е изследван при пациенти над 65 годишна възраст.

Педиатрична популация

Данните, отнасящи се до фармакокинетиката на невирапин са получени от два основни източника: едно 48 седмично педиатрично проучване в Южна Африка (BI 1100.1368), включващо 123 HIV-1 положителни, антиретровирусно необременени пациенти на възраст от 3 месеца до 16 години и един обобщен анализ от протоколите на пет педиатрични групи в клинични проучвания за СПИН, обхващащи 495 пациенти на възраст от 14 до 19 години.

Фармакокинетичните данни от 33 пациенти (на възраст между 0,77 – 13,7 години) в интензивните опитни групи показват, че клирънса на невирапин се повишава с покачване на възрастта по начин, свързан с повишаване на телесната повърхност. Доза от 150 mg/m² два пъти дневно (след две седмици период на натоварване с 150 mg/m² един път дневно) показва средна геометрична стойност или средна стойност на концентрация на невирапин в края на дозовия интервал между 4-6 µg/ml (както е заложено в данните при възрастни.) Също така, наблюдаваните концентрации на невирапин в края на дозовия интервал са сравними за двата метода.

Обобщените анализи от протоколи 245, 356, 366, 377 и 403 на пет педиатрични групи в клинични проучвания за СПИН позволяват оценяването на педиатрични пациенти на възраст по-малка от 3 месеца (n=17), включени в тези проучвания. Наблюдаваните плазмени концентрации на невирапин са в обхвата, наблюдаван при възрастни и при останалата педиатрична популация, но са по-вариабилни сред пациентите, особено през втория възрастов месец.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, освен рисковете, наблюдавани при клинични проучвания, на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. При проучвания за канцерогенност, невирапин индуцира чернодробни тумори при плъхове и мишки. Тези находки вероятно са свързани с факта, че невирапин се явява силен индуктор на чернодробните ензими, а не поради генотоксичен модел на действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Карбомер
Метил парахидроксибензоат (E218)
Пропил парахидроксибензоат (E216)
Сорбитол
Захароза
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Продуктът трябва да бъде използван в рамките на 6 месеца след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от бял полиетилен с висока плътност (HDPE) със запушалка от две части за защита от детски достъп (външна обвивка от бял полиетилен, вътрешна обвивка от полипропилен) с обвивка от полиетилен. Всяка бутилка съдържа 240 ml перорална суспензия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Указания за прилагане:

Vitamune перорална суспензия трябва да се разклати внимателно преди приложение. Количеството на необходимите дози трябва да бъде измерено, като се използва мерителна спринцовка. Vitamune перорална суспензия трябва да бъде използван в рамките на 6 месеца след отваряне на бутилката.

Изхвърляне:

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 1998 г.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg невирапин (безводен).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Жълти, овални, двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване. Таблетките с удължено освобождаване са приблизително 9,3 x 19,1 mm, с вдлъбнато релефно означение V04 на едната страна и, фирмено лого от другата страна. Таблетката с удължено освобождаване не трябва да се разделя.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Viramune е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV-1 инфектирани юноши и деца, на възраст три години и повече, които са в състояние да поглъщат таблетки (вж. точка 4.2).

Таблетките с удължено освобождаване не са подходящи за 14-дневната фаза на въвеждане при пациенти започващи лечение с невирапин. Трябва да се използват други форми на невирапин, като таблетки с незабавно освобождаване или орална суспензия (вж. точка 4.2).

Повечето от наблюденията с Viramune са направени, когато той е приложен в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ). Изборът на последваща терапия, след лечение с Viramune, трябва да се базира на клиничен опит и тестове за резистентност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Viramune трябва да бъде предписван от лекари, които имат опит в лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза Viramune за пациенти, които започват терапия с невирапин е една таблетка с незабавно освобождаване от 200 mg дневно през първите 14 дни (този период на постепенно натоварване трябва да бъде спазен поради факта, че с това се намалява честотата на обривите), последвана от една 400 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно в комбинация с най-малко две допълнителни антиретровирусни средства.

Пациенти, които приемат Viramune с незабавно освобождаване два пъти дневно:

Пациентите, които вече са на терапевтична схема с приемане на Viramune с незабавно освобождаване два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни агенти могат да преминат на лечение с Viramune 400 mg с удължено освобождаване веднъж дневно без въвеждащ период с Viramune с незабавно освобождаване.

Viramune трябва да се приема в комбинация с най-малко две допълнителни антиретровирусни средства. За приложението на съпътстваща терапия трябва да се спазва указаната доза от производителя.

Ако е установено, че е пропусната доза до 12 часа, след като е трябвало да бъде приета, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза колкото е възможно по-скоро. Ако е пропусната доза и са изминали повече от 12 часа, пациентът трябва само да приеме следващата доза в обичайното време.

Педиатрична популация

Деца на три и над 3 години, и юноши

Според препоръките за доза при деца Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване могат също да бъдат приемани от деца, като се следва схемата на дозиране за възрастни, ако те:

- са ≥ 8 годишна възраст и тежат 43,8 kg или повече
- са < 8 годишна възраст и тежат 25 kg или повече
- имат телесна повърхност 1,17 m² или повече според формулата на Mosteller.

Деца на възраст под 3 години

Безопасността и ефикасността на Viramune таблетки с удължено освобождаване при деца на възраст под три години не са установени. Липсват данни.

За пациенти на възраст под 3 години и за всички останали групи според възрастта, теглото и телесната повърхност е налична пероралната форма на суспензия с незабавно освобождаване (моля, вж. съответната Кратка характеристика на продукта).

Съображения за определяне на подходяща дозировка

Общата дневна доза за всеки период на лечение не трябва да надвишава 400 mg за всеки един пациент. Пациентите трябва да бъдат информирани за необходимостта да приемат Viramune всеки ден както е предписано.

Пациенти, при които се появи обрив по време на 14-дневния период на натоварване с 200 mg дневно не трябва да започват лечение с Viramune таблетки с удължено освобождаване, докато обривът не премине. Обривът трябва да бъде внимателно наблюдаван (вж. точка 4.4). Въвеждащата схемата на прилагане на 200 mg Viramune таблетки с незабавно освобождаване веднъж дневно не трябва да се продължава повече от 28 дни, като своевременно трябва да се потърси алтернативно лечение, поради възможен риск от недостатъчна експозиция и резистентност.

При пациенти, при които се прекъсне приемането на невирапин за повече от 7 дни, трябва да се започне отново с препоръчителната схема на прилагане на Viramune с незабавно освобождаване за въвеждащ период от две седмици.

Съществуват токсични прояви, изискващи прекъсване на терапията с Viramune (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не са провеждани конкретни проучвания с невирапин при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане

При възрастни пациенти с бъбречна дисфункция, налагаща диализа, се препоръчва добавянето на 200 mg невирапин с незабавно освобождаване след всяка диализна сесия. Пациенти с

клирънс $CL_{Cr} \geq 20$ ml/min не изискват адаптиране на дозата, вижте точка 5.2.

При педиатрични пациенти с бъбречно дисфункция, които са подложени на диализа, се препоръчва след всяка диализна сесия, пациентите да приемат допълнителна доза Viramune перорална суспензия или таблетки с незабавно освобождаване, което представлява 50% от препоръчителната дневна доза Viramune перорална суспензия или таблетки с незабавно освобождаване, което ще помогне да се компенсират ефектите на диализата върху клирънса на невирапин. Viramune таблетки с удължено освобождаване не са проучени при пациенти с бъбречна дисфункция и трябва да се използват Viramune таблетки с незабавно освобождаване.

Чернодробно увреждане

Невирапин не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, вж. точка 4.3). Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2). Viramune таблетки с удължено освобождаване не са изучени при пациенти с чернодробно увреждане и трябва да се използват Viramune таблетки с незабавно освобождаване.

Начин на приложение

Таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат с течност и не трябва да се разтрошават или дъвчат.

Viramune може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Повторно прилагане при които се е наложило трайно прекъсване на лечението, поради тежък обрив или обрив, придружен с клинични симптоми, реакции на свръхчувствителност или клинично изявен хепатит, дължащ се на невирапин.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) или при пациенти, които преди лечението имат ASAT или ALAT > 5 UNL, докато стойностите на ASAT/ ALAT се стабилизират до < 5 UNL.

Повторно прилагане при пациенти, които са имали ASAT или ALAT > 5 UNL по време на лечение с невирапин и при които след повторно приложение на невирапин отново е настъпило влошаване на чернодробните функции (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от понижаване на плазмените концентрации и намаление на клиничните ефекти на невирапин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Viramune трябва да се прилага най-малко с две други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Viramune не трябва да се използва като самостоятелно активно антиретровирусно средство, тъй като монотерапията с което и да е антиретровирусно средство води до вирусна резистентност.

Първите 18 седмици от терапията с невирапин са критичен период, който изисква внимателно проследяване на пациентите, за да се открие потенциалната поява на тежки и животозастрашаващи кожни реакции (включително случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)) и тежък хепатит/чернодробна недостатъчност. Рискът от възникване на чернодробни и кожни нежелани реакции е най-голям през първите 6 седмици от лечението. Въпреки това, рискът от възникване на всякакъв вид чернодробни нарушения продължава и след този период и пациентите трябва да бъдат проследявани на чести интервали. Женският пол и високите стойности на CD4 клетките ($>250/\text{mm}^3$ за жени и $>400/\text{mm}^3$ за мъже) при започване на лечението с невирапин са свързани с по-висок риск от възникване на чернодробни нежелани реакции, ако пациентът е с установими нива на HIV-1 РНК в плазмата (т.е. концентрация ≥ 50 копия/ml) в началото на терапията с невирапин. Тъй като при контролирани и неконтролирани изпитвания се наблюдава сериозна хепатотоксичност основно при пациенти с нива на вирусния товар в плазмата 50 копия/ml и по-високи, не трябва да се започва приема на невирапин от жени със стойности на CD4 клетките по-големи от 250 клетки/ mm^3 или от мъже със стойности на CD4 клетките по-големи от 400 клетки/ mm^3 , при които се установява HIV-1 РНК в плазмата, освен когато ползата надвишава риска от терапията.

В някои случаи чернодробните нарушения прогресират независимо, че лечението е прекъснато. Пациентите, при които се появят симптоми на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност трябва да прекратят приема на невирапин и да се подложат незабавно на медицински преглед. Приемът на невирапин не трябва да се подновява след възникване на хепатит, тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

Дозата трябва да се спазва стриктно, особено през 14-дневния период на въвеждане (вж. точка 4.2).

Кожни реакции

При пациенти, лекувани с невирапин са наблюдавани тежки и животозастрашаващи кожни реакции, включително смъртни случаи, главно през първите 6 седмици от терапията. Наблюдавани са случаи на синдрома на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обриви, клинични симптоми и висцерални усложнения. Пациентите трябва да бъдат интензивно проследявани през първите 18 седмици на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно, ако се наблюдават изолирани обриви. Лечението с невирапин трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, развиващ тежки кожни реакции или обрив, характеризиращ се с клинични прояви (повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение), включително синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза. Лечението с невирапин трябва да бъде трайно прекратено при всеки пациент, който е показал реакции на свръхчувствителност (характеризиращи се с обрив с клинични симптоми с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция), вж. точка 4.4.

Приложението на Viramune над препоръчителната доза може да доведе до увеличаване на честотата и сериозността на кожните реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Рабдомиолиза е наблюдавана при пациенти, при които са възникнали кожни и/или чернодробни реакции, свързани с употребата на Viramune.

Едновременното приложение с преднизон (40 mg/ден през първите 14 дни на лечението с Viramune с незабавно освобождаване не намалява развитието на невирапин-свързаните обриви и може да е свързано с увеличаване честотата на поява и тежестта на обривите през първите 6 седмици от лечението с невирапин.

Идентифицирани са някои рискови фактори за развитието на тежки кожни реакции, които включват неспазване на началната дозировка по време на периода на натоварване и продължителен интервал от време между началните симптоми и консултацията с лекар. При жените се забелязва по-голям риск от възникване на обрив, отколкото при мъжете, независимо дали лечението, което провеждат съдържа или не невирапин.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че основната проява на токсичност на невирапин е обрива. Те трябва да бъдат посъветвани, незабавно да съобщят на своя лекар, ако се появи обрив и без да отлагат да се консултират веднага след поява на симптомите. Повечето случаи на обриви, свързани с невирапин се наблюдават през първите 6 седмици от началото на лечението. Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за появата на обрив по време на този период.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че не трябва да започват лечение с Viramune таблетки с удължено освобождаване докато всеки обрив, появил се по време на 14-дневния период на въвеждане не изчезне. Схемата на прилагане веднъж дневно на 200 mg Viramune с незабавно освобождаване не трябва да се продължава повече от 28 дни, като своевременно трябва да се потърси алтернативно лечение, поради възможен риск от недостатъчна експозиция и резистентност.

Пациент, при които се наблюдава тежък обрив или обрив, свързан с клинични симптоми като повишена температура, поява на мехури, лезии в устата, конюнктивит, едем на лицето, мускулни или ставни болки или общо неразположение, трябва да прекъсне приема на лекарствения продукт и да се подложи незабавно на медицински преглед. При такива пациенти не трябва да се започва отново лечение с невирапин.

Ако при пациентите се появи обрив, за който се предполага, че е свързан с невирапин, трябва да се направят изследвания на чернодробните функции. Лечението с невирапин трябва бъде трайно преустановено при пациентите със средно до голямо увеличение на стойностите (ASAT или ALAT > 5 UNL).

При поява на реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив с клинични симптоми като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия с висцерално усложнение като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция, лечението с невирапин трябва да се прекъсне окончателно, без последващо подновяване (вж. точка 4.3).

Чернодробни реакции

При пациенти, лекувани с невирапин, са наблюдавани тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фатален фулминантен хепатит. Първите 18 седмици от лечението са критичен период, който изисква внимателно проследяване. Рискът от възникване на чернодробни нежелани реакции е най-голям през първите 6 седмици от лечението. Въпреки това, съществува риск и след този период и наблюдението трябва да продължи на чести интервали през целия период на лечение.

Рабдомиолиза е наблюдавана при пациенти, при които са възникнали кожни и/или чернодробни реакции, свързани с употребата на невирапин.

Повишените нива на ASAT или ALAT \geq 2,5 UNL и/или придружаваща инфекция с хепатит В и/или С в началото на антиретровирусно лечение се свързва с повишен риск от чернодробни нежелани реакции в периода на антиретровирусното лечение като цяло, включително лечението, което съдържа невирапин.

При пациентите от женски пол и пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките, които са лекувани за пръв път, началото на терапията с невирапин е свързано с по-голям риск от възникване на чернодробни нежелани реакции. В ретроспективен анализ на проведени клинични проучвания с Viramune таблетки с незабавно освобождаване, жените показват три

пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции, често свързани с обрив, отколкото мъжете (5,8% спрямо 2,2%), докато и при двата пола пациентите с по-високи стойности на CD4 клетките, лекувани за пръв път, при които се отчита HIV-1 РНК в плазмата, при започване на лечението с невирапин, са изложени на по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни реакции след прилагане на невирапин. Основно при пациенти с HIV-1 вирусен товар в плазмата 50 копия/ml и по-висок, показват че при жени с брой CD4 клетки >250 клетки/mm³ съществува 12 пъти по-голям риск от възникване на симптоматични чернодробни нежелани реакции, в сравнение с жените с брой CD4 клетки <250 клетки/mm³ (11,0% спрямо 0,9%). Повишен риск се наблюдава и при мъже с установима HIV-1 РНК в плазмата и брой CD4 клетки >400 клетки/mm³ (6,3% спрямо 1,2% за мъжете с брой CD4 клетки <400 клетки/mm³). Такъв повишен риск от токсичност, базиран на броя CD4 клетки не е бил установен при пациенти с неустановими (< 50 копия/ml) нива на плазмения вирусен товар.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че чернодробните реакции са основна токсична проява на лечението с невирапин, изискваща внимателно проследяване през първите 18 седмици. Те трябва да бъдат информирани, че при поява на симптоми, предполагащи наличие на хепатит, трябва да прекратят приема на невирапин и да се подложат незабавно на медицински преглед, който да включва изследвания на чернодробните функции.

Чернодробно проследяване

Преди започване на терапия с невирапин и през съответни интервали по време на терапията, трябва да се провеждат клинично-химични изследвания, които включват чернодробни функционални тестове.

Има съобщения за отклонения във функционалните чернодробни показатели при лечение с невирапин, особено през първите няколко седмици.

Често се описват асимптоматични колебания в чернодробните ензими, които не са непременно противопоказание за приложението на невирапин. Асимптоматичното повишаване на GGT не е противопоказание за продължаване на лечението.

Проследяването на чернодробната функция трябва да се извършва на всеки две седмици през първите 2 месеца от лечението, на третия месец и регулярно след това. Препоръчва се също, чернодробното проследяване да се извършва, ако пациентите усетят прояви или симптоми, предполагащи хепатит и/или реакции на свръхчувствителност.

При пациенти на схема на лечение с Viramune таблетки с незабавно освобождаване, приемани два пъти дневно, които преминават към Viramune таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно, няма нужда от промяна на режима на проследяване.

Ако ASAT или ALAT $\geq 2,5$ UNL преди или в периода на лечение, чернодробните функции трябва да бъдат проследявани по-често по време на обичайните клинични визити. Невирапин не трябва да се използва при пациенти, които преди лечението с невирапин имат ASAT или ALAT >5 UNL, докато стойностите на ASAT/ALAT се стабилизират до < 5 UNL (вж. точка 4.3).

Лекарите и пациентите трябва да следят за продромални симптоми или находки за хепатит, като анорексия, гадене, жълтеница, билирубинурия, ахолични изпражнения, хепатомегалия или болезненост на черния дроб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако тези симптоми се появят да потърсят незабавно медицинска помощ.

Ако ASAT или ALAT се повишат до >5 ULN в периода на лечение, употребата на невирапин трябва незабавно да бъде преустановена. Ако стойностите на ASAT и ALAT се върнат към базовите и ако не се наблюдават клинични прояви или симптоми на хепатит, обрив, общи симптоми или находки, предполагащи органна дисфункция, може да се въведе отново невирапин според индивидуалния случай при начална доза една таблетка с незабавно освобождаване Viramune от 200 mg, за 14 дни, последвани от една таблетка Viramune таблетки с удължено освобождаване от 400 mg, веднъж дневно. При тези случаи се изисква по-често проследяване на чернодробната функция. Ако се появят отново нарушения на чернодробната функция, лечението с невирапин трябва да бъде трайно преустановено.

Ако се появи клинично изявен хепатит, характеризиращ се с анорексия, гадене, повръщане, жълтеница И лабораторни находки (като средни или тежки нарушения в тестовите за чернодробна функция (с изключение на GGT), лечението с невирапин трябва да бъде окончателно преустановено. Viramune не трябва да се въвежда отново при пациенти, при които се е наложило окончателно прекъсване, поради клинично изявен хепатит, дължащ се на невирапин.

Чернодробна болест

Безопасността и ефикасността на Viramune при пациенти със значими предшествващи чернодробни нарушения не са установени. Viramune е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C, вж. точка 4.3). Фармакокинетичните резултати предполагат, че при пациенти с умерена чернодробна дисфункция (Child-Pugh B) невирапин трябва да се прилага с повишено внимание. При пациенти с хроничен хепатит В или С, които са подложени на комбинирана антиретровирусна терапия съществува повишен риск от възникване на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С трябва да се има предвид съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

При пациентите със съществуваща преди лечението чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, е налице повишена честота на отклоненията в чернодробните функции в периода на прилагане на комбинираната антиретровирусна терапията и те трябва да бъдат проследявани според установената практика. Ако съществуват данни за влошена чернодробна болест, трябва да се обмисли възможността за прекъсване или прекратяване на лечението при тези пациенти.

Други предупреждения

Профилактика след експозиция: При неинфектирани с HIV индивиди, получили многократна доза Viramune за профилактика след експозиция (PEP) (неразрешена употреба) се съобщава за случаи на сериозна хепатотоксичност, включително чернодробна недостатъчност, изискваща трансплантация. Използването на Viramune не е оценено в рамките на специално проучване за PEP, особено по отношение продължителността на лечение и по тази причина категорично не се препоръчва.

Комбинираното лечение с невирапин не е средство за излекуване на HIV-1 инфекция. Пациентите могат да продължат да боледуват от заболявания, свързани с напреднала HIV-1 инфекция, включително с изявата на опортюнистични инфекции.

Хормонални методи за контрол на раждаемостта, различни от депо-медроксипрогестерон ацетат (ДМПА) не трябва да бъдат използвани като единствен метод на контрацепция при жени, приемащи Viramune, тъй като невирапин може да понижи плазмената концентрация на тези лекарствени продукти. Поради тази причина и за намаляване риска от предаване на HIV се препоръчва бариерна контрацепция (например кондоми). Освен това, при приложение на

постменопаузална хормонална терапия по време на лечението с невирапин, нейният терапевтичен ефект трябва да бъде мониториран.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

При клинични проучвания Viramune се свързва с повишаване на HDL холестерола и цялостно подобрене в съотношението общ към HDL холестерол. Въпреки това, поради липса на конкретни проучвания, клиничната значимост на тези находки не е известна. В допълнение, не се доказва нарушение на глюкозния метаболизъм от Viramune.

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Синдром на имунно реактивиране: При инфектирани с HIV пациенти с тежък имунен дефицит към момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични прояви или влошаване на симптомите. Обикновено, такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след започване на КАРТ. Съответни примери за това са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микробактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и при необходимост да бъдат лекувани. В хода на имунно реактивиране се съобщават и някои автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит); въпреки това, съобщаваното до началото на заболяването време варира, и тези събития могат да възникнат много месеци след започване на лечението.

Наличните фармакокинетични данни предполагат, че едновременната употреба на рифампицин и невирапин не е препоръчителна (вж. точка 4.5). Освен това, не се препоръчва комбинирането на следните активни вещества с Viramune: ефавиренц, кетоконазол, етравирин, рилпивирин, елвитегравир (в комбинация с кобицистат), атазанабир (в комбинация с ритонабир), фосампренабир (ако не се прилага едновременно с ниска доза ритонабир).

Често със зидовудин се свързва гранулоцитопения. По тази причина при пациенти, които приемат невирапин и зидовудин едновременно и особено педиатрични пациенти, и пациенти, приемащи по-високи дози зидовудин, или пациенти с недостатъчен резерв от костен мозък, особено при онези с напреднало HIV заболяване има повишен риск от гранулоцитопения. Хематологичните параметри при такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Лактоза: Viramune таблетки с удължено освобождаване съдържат 400 mg лактоза в максималната препоръчителна дневна доза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Някои пациенти съобщават за наличие във фецеса на остатъци, които биха могли да наподобяват интактни таблетки. Наличните до момента данни не показват, че това повлиява терапевтичния отговор.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните данни са генерирани на базата на ViraMune таблетки с незабавно освобождаване, но се очаква, че са валидни за всички дозови форми.

Невирапин е индуктор на CYP3A и потенциално на CYP2B6, с максимална индукция, проявяваща се в рамките на 2-4 седмици след започване на терапия с многократни дози.

Съединения, използващи този метаболитен път, могат да покажат намалени плазмени концентрации при едновременно приложение с невирапин. Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичната ефективност на метаболизираните от P450 лекарствени продукти, когато се приемат в комбинация с невирапин.

Абсорбцията на невирапин не се повлиява от храна, антиацидни средства или лекарствени продукти, които съдържат алкални буферни агенти.

Данните за взаимодействие са представени като геометрична средна стойност с 90% доверителен интервал (95% ДИ), когато тези данни са налични. НУ = Неустановено,

↑ = Повишаване, ↓ = Понижаване, ↔ = Няма ефект

Лекарства според терапевтичната област	Взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антиретровирусни средства		
НИОТ		
Диданозин 100-150 mg два пъти дневно	Диданозин AUC ↔ 1,8 (0,92-1,27) Диданозин C _{min} НУ Диданозин C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Диданозин и ViraMune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Емтрицитабин	Емтрицитабин не е инхибитор на човешките CYP 450 ензими.	ViraMune и емтрицитабин може да се прилагат едновременно без коригиране на дозата.
Абакавир	В чернодробните микрозомни при човек, абакавир не инхибира изоформите на цитохром P450.	ViraMune и абакавир може да се прилагат едновременно без коригиране на дозата.
Ламивудин 150 mg два пъти дневно	Не се наблюдават промени в клирънса и обема на разпределение на ламивудин, което не предполага индукционен ефект на невирапин върху клирънса на ламивудин.	Ламивудин и ViraMune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Ставудин 30/40 mg два пъти дневно	Ставудин AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Ставудин C _{min} НУ Ставудин C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Невирапин: в сравнение с предишните контроли нивата на невирапин са непроменени.	Ставудин и ViraMune могат да бъдат използвани, без да се коригира дозата.
Тенофовир 300 mg един път дневно	Плазмените нива на тенофовир остават непроменени, когато се прилага едновременно с невирапин.	Тенофовир и ViraMune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.

	Плазмените нива на неврапин не се променят при едновременното приложение на тенофовир.	
Зидовудин 100-200 mg три пъти дневно	Зидовудин AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Зидовудин C _{min} НУ Зидовудин C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Неврапин: зидовудин не оказва ефект върху фармакокинетиката.	Зидовудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата. Често със зидовудин се свързва гранулоцитопения. По тази причина при пациенти, които приемат неврапин и зидовудин едновременно и особено педиатрични пациенти, и пациенти, приемащи по-високи дози зидовудин, или пациенти с недостатъчен резерв от костен мозък, особено при онези с напреднало HIV заболяване има повишен риск от гранулоцитопения. Хематологичните параметри при такива пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
ННИОТ		
Ефавиренц 600 mg един път дневно	Ефавиренц AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Ефавиренц C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Ефавиренц C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Не се препоръчва да се прилагат едновременно ефавиренц и Viramune (вж. точка 4.4) поради допълнителна токсичност и липса на полза по отношение на ефикасността спрямо използването на ННИОТ самостоятелно (за резултати от 2NN проучване, вижте точка 5.1).
Етравирин	Едновременното приложение на етравирин и неврапин може да причини значително понижение на плазмените концентрации на етравирин и загуба на терапевтичен ефект.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Viramune и ННИОТ (вж. точка 4.4).
Рилпивириин	Взаимодействието не е проучено.	Не се препоръчва едновременното прилагане на Viramune и ННИОТ (вж. точка 4.4).

III		
Атазанавир/ ритонавир 300/100 mg един път дневно 400/100 mg един път дневно	<p>Атазанавир/р 300/100 mg: Атазанавир/р AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Атазанавир/р C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Атазанавир/р C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p>Атазанавир/р 400/100 mg: Атазанавир/р AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Атазанавир/р C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Атазанавир/р C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (сравнен с 300/100 mg без невирапин)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Невирапин C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Невирапин C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Не се препоръчва да се прилагат едновременно атазанавир/ритонавир и Viramune (вж. точка 4.4).
Дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	<p>Дарунавир AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Дарунавир C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Дарунавир C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Невирапин C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Невирапин C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Дарунавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно	<p>Ампренавир AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Ампренавир C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Ампренавир C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Невирапин C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Невирапин C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Не се препоръчва да се прилагат едновременно фосампренавир и Viramune, ако фосампренавир не е приложен заедно с ритонавир (вж. точка 4.4).
Фосампренавир/ ритонавир 700/100 mg два пъти дневно	<p>Ампренавир AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Ампренавир C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Ампренавир C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Невирапин C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Невирапин C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	Фосампренавир/ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Лопинавир/ритонавир (капсули) 400/100 mg два пъти дневно	<p>Възрастни: Лопинавир AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Лопинавир C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Лопинавир C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Препоръчва се повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 533/133 mg (4 капсули) или 500/125 mg (5 таблетки от 100/20 mg всяка) два пъти дневно с храна, когато се приема в комбинация с Viramune. Не се изисква коригиране на дозата, когато Viramune се прилага едновременно с лопинавир.

Лопинавир/ритонавир (перорален разтвор) 300/75 mg/m ² два пъти дневно	При деца: Лопинавир AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Лопинавир C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Лопинавир C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	При деца трябва да се има предвид повишаване на дозата лопинавир/ритонавир на 300/75 mg/m ² два пъти дневно с храна, когато се приема в комбинация с Viramune, особено при пациенти, при които се подозира намалена чувствителност към лопинавир/ритонавир.
Ритонавир 600 mg два пъти дневно	Ритонавир AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ритонавир C _{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ритонавир C _{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07) Невирапин: едновременно приложение на ритонавир не води до клинично значима промяна в плазмените нива на невирапин.	Ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Саквинавир/ ритонавир	Ограничените данни, които съществуват относно саквинавир меки желатинови капсули, подсилени от ритонавир, не показват каквото и да е клинично значимо взаимодействие между саквинавир меки желатинови капсули, подсилени от ритонавир и невирапин.	Саквинавир/ритонавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Типранавир/ ритонавир 500/200 mg два пъти дневно	Не е провеждано специално проучване за взаимодействието. Ограничените данни от проучване фаза IIa при инфектирани с HIV пациенти показват клинично незначимо понижение на C _{min} на TPV с 20%.	Типранавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Инхибитори на сливането		
Енфувиртид	Поради метаболитния път не се очакват клинично значими фармакокинетични взаимодействия между енфувиртид и невирапин.	Енфувиртид и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Маравирок 300 mg един път дневно	Маравирок AUC ↔ 1,01 (0,6 -1,55) Маравирок C _{min} НУ Маравирок C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) в сравнение с предишните контроли Концентрациите на невирапин не са измервани, не се очаква повлияване.	Маравирок и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Интегразни инхибитори		
Елвитегравир/ кобицистат	Взаимодействието не е проучено. Кобицистат, инхибитор на цитохром P450 3A, инхибира в значителна степен чернодробните ензими, както и другите метаболитни пътища. Затова	Не се препоръчва едновременно приложение на Viramune с елвитегравир в комбинация с кобицистат (вж. точка 4.4).

	едновременното приложение е вероятно да доведе до изменение в плазмените концентрации на кобицистат и Viramune.	
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно	Няма клинични данни. Поради метаболитния път на ралтегравир не се очаква взаимодействие.	Ралтегравир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Антибиотици		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	<p>Кларитромицин AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Кларитромицин C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Кларитромицин C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Метаболит 14-ОН кларитромицин AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Метаболит 14-ОН кларитромицин C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Метаболит 14-ОН кларитромицин C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Невирапин AUC ↑ 1,26 Невирапин C_{min} ↑ 1,28 Невирапин C_{max} ↑ 1,24 в сравнение с предишните контроли.</p>	Значимо се понижава експозицията на кларитромицин, а експозицията на 14-ОН метаболита се повишава. Тъй като активният метаболит на кларитромицин има намалена активност спрямо <i>Mycobacterium avium</i> – интрацелуларен комплекс, общата активност спрямо този патоген може да бъде променена. Трябва да се има предвид алтернативно лечение на това с кларитромицин, като например с азитромицин. Препоръчва се внимателно проследяване за чернотропните отклонения.
Рифабутин 150 или 300 mg един път дневно	<p>Рифабутин AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Рифабутин C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Рифабутин C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Метаболит 25-О-дезацетил-рифабутин C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Съобщено е клинично незначимо увеличение на привидния клирънс на невирапин (до 9%), сравнен с предишни данни.</p>	Не са наблюдавани клинично значими промени в средните фармакокинетичните параметри на рифабутин и Viramune. Рифабутин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата. Въпреки това, поради високата интериндивидуална вариабилност, при някои пациенти може да се наблюдава голямо повишаване на експозицията на рифабутин и увеличен риск от токсичност на рифабутин. Следователно е необходимо повишено внимание при едновременно прилагане.
Рифампицин	Рифампицин AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Рифампицин C _{min} НУ	Не се препоръчва едновременното прилагане на

600 mg един път дневно	Рифампицин $C_{max} \leftrightarrow 1,06 (0,91-1,22)$ Невирапин AUC ↓ 0,42 Невирапин $C_{min} \downarrow 0,32$ Невирапин $C_{max} \downarrow 0,50$ в сравнение с предишните контроли	рифампицин и Viramune (вж. точка 4.4). Лекарите, на които се налага да лекуват пациенти със съпътстваща туберкулоза и използват медикаментозен режим, включващ Viramune, трябва да обмислят едновременното прилагане на рифабутин вместо рифампицин.
Антимикотични средства		
Флуконазол 200 mg един път дневно	Флуконазол AUC $\leftrightarrow 0,94 (0,88-1,01)$ Флуконазол $C_{min} \leftrightarrow 0,93 (0,86-1,01)$ Флуконазол $C_{max} \leftrightarrow 0,92 (0,85-0,99)$ Експозиция на невирапин: ↑100% в сравнение с предишни данни от самостоятелно прилагане на невирапин.	Поради риска от повишено излагане на Viramune при едновременното прилагане на тези два продукта е необходимо повишено внимание и редовно проследяване на пациентите.
Итраконазол 200 mg един път дневно	Итраконазол AUC ↓ 0,39 Итраконазол $C_{min} \downarrow 0,13$ Итраконазол $C_{max} \downarrow 0,62$ Невирапин: няма значима промяна във фармакокинетичните параметри на невирапин.	Трябва да се има предвид повишаване на дозата на итраконазол при едновременното прилагане на тези два продукта.
Кетоконазол 400 mg един път дневно	Кетоконазол AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Кетоконазол C_{min} НУ Кетоконазол $C_{max} \downarrow 0,56 (0,42-0,73)$ Плазмени нива на невирапин : ↑1,15-1,28 в сравнение с предишните контроли	Не се препоръчва едновременното прилагане на кетоконазол и Viramune (вж. точка 4.4).
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В И С		
Адефовир	Резултатите от проучванията <i>in vitro</i> показват слаб антагонизъм на адефовир към невирапин (вж. точка 5.1); това не се потвърждава от клиничните изпитвания и не се очаква понижение на ефикасността. Адефовир не повлиява нито една от изоформите на СУР, които участват в метаболизма на лекарствата при човека, и се отделя чрез бъбреците. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Резултатите от проучванията <i>in vitro</i> показват слаб антагонизъм на адефовир към невирапин (виж точка 5.1). Адефовир не повлиява нито една от изоформите на СУР, които участват в метаболизма на лекарствата при човек, и се отделя чрез бъбреците. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.
Ентекавир	Ентекавир не е субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром Р450 (СУР450) ензимната система. Поради метаболитния път на ентекавир, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Ентекавир и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.

Интерферони (пегилирани интерферони алфа 2a и алфа 2b)	Интерфероните нямат известен ефект върху СУР 3А4 или 2В6. Не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Интерферони и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Рибавирин	Резултатите от проучванията <i>in vitro</i> показват слаб антагонизъм на рибавирин към невирапин (вж. точка 5.1); това не се потвърждава от клиничните изпитвания и не се очаква понижение на ефикасността. Рибавирин не инхибира цитохром Р450 ензимната система, и няма доказателство от изпитванията за токсичност, че рибавирин индуцира чернодробните ензими. Не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Рибавирин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Телбивудин	Телбивудин не е субстрат, индуктор или инхибитор на цитохром Р450 (СУР450) ензимната система. Поради метаболитния път на телбивудин не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Телбивудин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
Циметидин	Циметидин: не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетичните параметри на циметидин. Невирапин C_{min} ↑ 1,07	Циметидин и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Варфарин	Взаимодействието между невирапин и антитромботичното средство варфарин е сложно, с потенциал както за повишаване, така и за понижаване на времето на съсирване при едновременна употреба.	Налага се внимателно проследяване на нивото на антикоагулация.
КОНТРАЦЕПТИВИ		
Депо-медроксипрогестерон ацетат (ДМПА) 150 mg всеки 3 месеца	ДМПА AUC ↔ ДМПА C_{min} ↔ ДМПА C_{max} ↔ Невирапин AUC ↑ 1,20 Невирапин C_{max} ↑ 1,20	Едновременното прилагане на Viramune не променя ефектите на ДМПА върху потискане на овулацията. ДМПА и Viramune могат да бъдат прилагани едновременно, без да се коригира дозата.
Етинилестрадиол (ЕЕ) 0,035 mg	ЕЕ AUC ↓ 0,80 (0,67-0,97) ЕЕ C_{min} НУ ЕЕ C_{max} ↔ 0,94 (0,79-1,12)	Пероралните хормонални контрацептиви не трябва да бъдат използвани като единствен метод на

Норетиндрон (НЕТ) 1,0 mg един път дневно	НЕТ AUC ↓ 0,81 (0,70-0,93) НЕТ C _{min} НУ НЕТ C _{max} ↓ 0,84 (0,73-0,97)	контрацепция при жени, приемащи Viramune (вж. точка 4.4). По отношение на безопасност и ефикасност не са установени подходящи дози хормонални контрацептиви (перорални или други форми на приложение), различни от ДМПА, в комбинация с Viramune.
БОЛКОУСПОКОЯВАЩИ СРЕДСТВА/ОПИОИДИ		
Метадон индивидуално дозирание	Метадон AUC ↓ 0,40 (0,31-0,51) Метадон C _{min} ↓ НУ Метадон C _{max} ↓ 0,58 (0,50-0,67)	Лекуваните с метадон пациенти, започващи терапия с Viramune, трябва да бъдат проследени за абстиненция и дозата на метадон трябва да бъде съответно променена.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион	Серумните нива на неврапин може да спаднат при едновременна употреба с билковия продукт жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>). Това се дължи на индукция на ензимите метаболизиращи лекарствения продукт и/или транспортните протеини от жълтия кантарион.	Не трябва да се прилагат едновременно билкови препарати, съдържащи жълт кантарион, и Viramune (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече взема жълт кантарион, проверете нивата на неврапин и по възможност вирусните нива и спрете жълтия кантарион. Нивата на неврапин може да нараснат при спиране на жълтия кантарион. Може да се наложи адаптиране на дозата Viramune. Индуциращият ефект може да продължи до 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.

Друга информация:

Метаболити на неврапин: Проучвания, при които се използват човешки чернодробни микросоми показват, че образуването на хидроксилирани метаболити на неврапин не е повлияно от наличието на дапсон, рифабутин, рифампицин и триметоприм/сулфаметоксазол. Кетоконазол и еритромицин инхибират значимо формирането на неврапин хидроксилирани метаболити.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал не трябва да използват пероралните контрацептиви като единствен метод за контрол на раждаемостта, тъй като неврапин може да понижи плазмените концентрации на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.4 и 4.5).

Бременност

Наличните данни при бременни жени не показват малформации или фетална/неонатална токсичност. До момента няма други значими епидемиологични данни. При проучвания на репродуктивността, проведени при бременни плъхове и зайци не е наблюдавана изразена тератогенност (вж. точка 5.3). Няма проведени адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Трябва с особено внимание да се предписва невирапин на бременни жени (вж. точка 4.4). Тъй като при пациенти от женски пол със стойности на CD4 клетките над 250 клетки/mm³ и установима HIV-1 РНК в плазмата (50 и повече копия/ml) по-често се появява хепатотоксичност, това състояние трябва да се има предвид, когато се взема решение за лечението (вж. точка 4.4). Няма достатъчно данни за да се потвърди, че липсата на повишен риск от поява на токсичност в началото на терапията с невирапин при предварително лекувани жени с неустановим вирусен товар (по-малък от 50 копия/ml на HIV-1 в плазмата) и стойности на CD4 клетките над 250 клетки/mm³ се отнася и за бременни жени. Всички рандомизирани изпитвания, които имат за цел решаването на този проблем изключват бременни жени, като те са слабо представени в кохортните изпитвания, както и в мета-анализите.

Кърмене

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

При токсикологични изпитвания върху репродуктивността данни за увреждане на фертилитета се наблюдават при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани конкретни проучвания на способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с невирапин могат да имат нежелани реакции като например умора. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини. Ако пациентите изпитват умора, те трябва да избягват дейностите с потенциален риск като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лечението с Viramune таблетки с удължено освобождаване при лекувани за пръв път пациенти (включително въвеждащата фаза с таблетки с незабавно освобождаване) в клинично проучване 1100.1486 (VERxVE) са обрив, гадене, отклонения във функционалните чернодробни показатели, главоболие, умора, хепатит, коремна болка, диария, и пирексия. Няма нежелани реакции на Viramune таблетки с удължено освобождаване, които да не са били вече наблюдавани с Viramune таблетки с незабавно освобождаване и перорална суспензия.

Постмаркетинговите наблюдения на невирапин показват, че най-сериозните нежелани реакции са синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза и сериозно чернодробно заболяване/чернодробна недостатъчност и нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, характеризирани се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция. Първите 18 седмици от лечението са критични, което налага строго наблюдение (вж. точка 4.4).

Обобщение в табличен вид на нежеланите реакции

Съобщавани са следните нежелани реакции, които могат да бъдат причинно свързани с приложението на Viramune таблетки с удължено освобождаване. Честотите, дадени по-долу, се основават на необработени стойности на разпределение на нежелани реакции, наблюдавани в групи на Viramune с незабавно освобождаване (въвеждаща фаза, табл. 1) и Viramune таблетки с удължено освобождаване (рандомизирана фаза/поддържаща фаза, табл.2) в клинично

проучване 1100.1486 с 1 068 пациенти с експозиция на Viramune, към основна терапия с тенофовир/емтрицитабин.

Честотата е определена като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1: Въвеждаща фаза с Viramune с незабавно освобождаване

Нарушения на кръвта и лимфна система

Нечести гранулоцитопения
Редки анемия

Нарушения на имунната система

Нечести: свръхчувствителност (вкл. анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария),
нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми,
анафилактична реакция

Нарушения на нервната система

Чести главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести гадене, коремна болка, диария
Нечести повръщане

Хепатобилиарни нарушения

Нечести жълтеница, фулминантен хепатит (който може да бъде фатален)
Редки хепатит (включително тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност) (0,09%)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести обрив (6,7%)
Нечести синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (която може да
бъде фатална) (0,2 %), ангиоедем, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести артралгия, миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести пирексия, умора

Изследвания

Нечести отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени нива на
аланинаминотрансферазата, трансаминазите, аспартат аминотрансферазата,
гама-глутамилтрансферазата, чернодробните ензими; наличие на
хипертрансаминаземия), намалено съдържание на фосфор в кръвта, повишено
кръвно налягане

Таблица 2: Поддържаща фаза с Viramune таблетки с удължено освобождаване

Нарушения на кръвта и лимфна система

Нечести анемия, гранулоцитопения

Нарушения на имунната система

Нечести свръхчувствителност (вкл. анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария)
нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми,
анафилактична реакция

Нарушения на нервната система

Чести главоболие

Стомашино-чревни нарушения

Чести коремна болка, гадене, повръщане, диария

Хепатобилиарни нарушения

Чести хепатит (включително тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност (1,6%)

Редки жълтеница, фулминантен хепатит (който може да бъде фатален)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести обрив (5,7 %)

Нечести синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (която може да бъде фатална) (0,6 %), ангиоедем, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести артралгия, миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести умора

Нечести повишена температура

Изследвания

Чести отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени нива на аланинаминотрансферазата, трансаминазите, аспартат аминотрансферазата, гама-глутамилтрансферазата, чернодробните ензими; наличие на хипертрансаминаземия), намалено съдържание на фосфор в кръвта, повишено кръвно налягане

Описание на избрани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са установени при други проучвания с невирапин или по време на постмаркетингово наблюдение, но не е наблюдавана при рандомизираното, контролирано клинично проучване 1100.1486. Тъй като при проучване 1100.1486 не са наблюдавани гранулоцитопения, нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, анафилактична реакция, жълтеница, фулминантен хепатит (който може да бъде фатален), уртикария, понижено количество фосфор в кръвта и повишено кръвно налягане, както по време на въвеждащата фаза с ViraMune таблетки с незабавно освобождаване, категорията на честотата е определена посредством статистическо изчисляване, базирано на общия брой пациенти, с експозиция на невирапин с незабавно освобождаване по време на въвеждащата фаза на рандомизираното контролирано клинично проучване 1100.1486 (n=1 068).

Тъй като при проучване 1100.1486 не са наблюдавани анемия, гранулоцитопения, анафилактична реакция, жълтеница, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (която може да бъде фатална), ангиоедем, понижено ниво на фосфор в кръвта и повишено кръвно налягане, като по време на въвеждащата фаза с ViraMune таблетки с незабавно освобождаване, категорията на честотата е определена посредством статистическо изчисляване, базирано на общия брой пациенти с експозиция на невирапин с незабавно освобождаване по време на поддържащата фаза на рандомизираното контролирано клинично проучване 1100.1486 (n=505).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Съобщавани са също следните нежелани реакции при приложение на невирапин в комбинация с други антиретровирусни агенти: панкреатит, периферна невропатия и тромбоцитопения. Тези нежелани реакции са свързани предимно с други антиретровирусни агенти и може да се очаква да се появят при приложение на невирапин в комбинация с други агенти, въпреки че е малко

вероятно да се дължат на лечението с невирапин. Рядко са съобщавани синдроми на чернодробно-бъбречна недостатъчност.

В периода на започване на комбинирано антиретровирусно лечение (КАРТ) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени. В хода на имунно реактивиране се съобщават и някои автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит); въпреки това, съобщаваното до началото на заболяването време варира, и тези събития могат да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Основната клинично значима проява на токсичност на невирапин е появата на обрив. Обривите са обикновено леки до умерени, макулопапуларни еритематозни кожни обриви с или без пруритус, локализирани върху торса, лицето и крайниците. Съобщавана е свръхчувствителност (вкл. анафилаксия, ангиоедем, уртикария). Обривите се наблюдават самостоятелно или вследствие на нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, характеризиращи се с клинични прояви като повишена температура, артралгия, миалгия и лимфаденопатия заедно с висцерално усложнение, като хепатит, еозинофилия, гранулоцитопения и бъбречна дисфункция.

Тежки и животозастрашаващи кожни реакции са наблюдавани при пациенти, третирани с невирапин, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Съобщени са случаи на SJS, TEN и нежелана лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми с фатален изход. Повечето от тежките обриви се появяват през първите 6 седмици от лечението, като някои изискват хоспитализация, а един пациент е подложен на хирургическа интервенция (вж. точка 4.4).

В проучване 1100.1486 (VERxVE) пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства получават въвеждаща доза Viramune 200 mg с незабавно освобождаване веднъж дневно за 14 дни (n=1 068) и след това са рандомизирани да получават или Viramune 200 mg с незабавно освобождаване два пъти дневно, или Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Всички пациенти са били на основна терапия с тенофовир + емтрицитабин. Данните за безопасността включват всички визити на пациенти до момента, в който са изминали 144 седмици от включването на последния пациент в изпитването. Включени са и данните от визитите на пациенти по време на отворено удължаване на клиничното изпитване след седмица 144 (в което влизат пациентите от всяка от групите на лечение, завършили сляпата 144-седмична фаза). Тежки обриви са се появили съответно при 1,4 % и 0,2 % в групите на Viramune с незабавно освобождаване и Viramune таблетки с удължено освобождаване по време на фазата на рандомизиране. По време на фазата на рандомизиране на това проучване не са съобщени животозастрашаващи обриви, за които се смята че са вследствие употребата на Viramune. По време на проучването са съобщени шест случая на Stevens-Johnson Syndrome; всички, с изключение на един, са възникнали по време на първите 30 дни на лечение с невирапин.

В проучване 1100.1526 (TRANxITION), пациенти на лечение с Viramune 200 mg таблетки с незабавно освобождаване два пъти дневно за най-малко 18 седмици са рандомизирани да получават или Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно (n= 295), или са останали на лечение с Viramune с незабавно освобождаване (n=148). В това проучване не са наблюдавани обриви от степен 3 или 4 в нито една от групите.

Хепатобилиарни нарушения

Най-честите отклонения в лабораторните тестове са колебания в стойностите на чернодробните функции, включително ALAT, ASAT, GGT, тотален билирубин и алкална фосфатаза. Най-чести са асимптоматичните повишения на нивата на GGT. Съобщени са случаи на жълтеница. При пациенти, лекувани с невирапин, са наблюдавани случаи на хепатит (тежка и животозастрашаваща хепатотоксичност, включително фулминантен хепатит с фатален изход). Най-добрият критерий за сериозно чернодробно усложнение са повишените стойности при тестове на чернодробна функция. Първите 18 седмици са критичен период, който изисква строго мониториране (вж. точка 4.4).

В проучване 1100.1486 (VERxVE) пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства получават въвеждаща доза Viramune 200 mg с незабавно освобождаване веднъж дневно за 14 дни и след това са рандомизиран да получават или Viramune 200 mg с незабавно освобождаване два пъти дневно, или Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Всички пациенти са били на основна терапия с тенофовир + емтрицитабин. Включени са пациенти със стойности на CD4 < 250 клетки/mm³ за жените и < 400 клетки/mm³ за мъжете. Проспективно са събирани данните за потенциални симптоми на хепатит. Данните за безопасността включват всички визити на пациентите до момента, в който и последният пациент завършва 144 седмица от проучването. Честотата на симптоматичните чернодробни събития за които се счита, че са свързани с лечението с невирапин по време на въвеждащата фаза с Viramune незабавно освобождаване е 0,5%. След въвеждащия период честотата на симптоматичните чернодробни събития е била 2,8% при пациентите в групата на Viramune с незабавно освобождаване и 1,6% в групата на Viramune таблетки с удължено освобождаване. Като цяло се наблюдава сравнима честота на симптоматичните чернодробни събития сред мъжете и жените, включени във VERxVE.

В проучване 1100.1526 (TRANxITION не са наблюдавани клинични чернодробни събития от степен 3 или 4 в нито една от групите.

Педиатрична популация

Базирайки се на данните от клинично проучване с Viramune таблетки с незабавно освобождаване и перорална суспензия при 361 деца, повечето, от които са подложени на комбинирано лечение с зидовудин или/и диданозин, може да се заключи, че най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с невирапин са сходни с тези при възрастни. Гранулоцитопенията е по-често наблюдавана при деца. При отворено клинично проучване (ACTG 180) гранулоцитопения, оценена като свързана с лекарствения продукт, се наблюдава при 5/37 (13,5%) от пациентите. В двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване ACTG 245 честотата на сериозна свързана с лекарствения продукт гранулоцитопения е 5/305 (1,6%). В тази популация са наблюдавани изолирани случаи на синдром на Stevens-Johnson или синдром на преход Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е известен антидот при предозиране с невирапин. Съобщени са случаи на предозиране на Viramune с незабавно освобождаване с дози, вариращи от 800 mg до 6000 mg дневно, в продължение на 15 дни. При пациентите е наблюдаван едем, нодозна еритема, умора, треска, главоболие, безсъние, гадене, белодробни инфилтрати, обрив, вертиго, повръщане, повишение на трансaminaзите и загуба на тегло. Всички тези нежелани лекарствени реакции са наложили прекъсване на лечението с невирапин.

Педиатрична популация

Съобщава се за един случай на случайно предозиране при новородено. Погълнатата доза е била 40 пъти по-висока от препоръчителната доза 2 mg/kg/ден. Наблюдавана е умерена неутропения и хиперлактатемия, като симптомите спонтанно отшумяли след седмица, без да има никакви клинични усложнения. Година по-късно, развитието на детето е било нормално.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AG01

Механизъм на действие

Невирапин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (ННИОТ) на HIV-1. Невирапин е неконкурентен инхибитор на обратната транскриптаза на HIV-1, но няма биологично значим инхибиращ ефект върху HIV-2 обратната транскриптаза или върху ДНК полимеразите α, β, γ или δ при еукариоти.

Антивирусна активност *in vitro*:

Невирапин има медиана на стойността на EC_{50} (50% инхибиторна концентрация) 63 nM спрямо панел от HIV-1 група М изолати, съдържащи обвивка А, С, D, F, G и H и циркулиращи рекомбинантни форми (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG и CRF12_BF, реплициращи в човешки 293 клетки от ембрионален бъбрек. В панел от 2 923 предимно подтип В HIV-1 клинични изолати средната стойност на EC_{50} е 90 nM. Сходни стойности на EC_{50} се наблюдават при измерване на антивирусна активност на невирапин в мононуклеарни клетки от периферна кръв, макрофаги, произхождащи от моноцити или лимфобластоидна клетъчна линия. Невирапин няма антивирусна активност в клетъчна култура спрямо изолати от група О HIV-1 и HIV-2.

Невирапин в комбинация с ефавиренц показва *in vitro* силно антагонистична анти-HIV-1 активност (вж. точка 4.5), която се засилва в комбинация с протеазния инхибитор ритонавир или фузионния инхибитор енфувиртид. Невирапин показва адитивна до синергична анти-HIV-1 активност в комбинация с протеазните инхибитори ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, саквинавир и типранавир и с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза абакавир, диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин. Анти-HBV лекарственият продукт адефовир и анти-HCV лекарственият продукт рибавирин противодействат на анти-HIV-1 активността на невирапин.

Резистентност

В клетъчна култура се появяват HIV-1 изолати с редуцирана чувствителност към невирапин (100 - 250 пъти). Генотипният анализ показва мутации в HIV-1 RT ген Y181C и/или V106A в зависимост от използвания вирусен щам и клетъчна линия. Времето до поява на резистентност към невирапин в клетъчна култура е непроменено, когато избора включва невирапин в комбинация с някои ННИОТ.

Генотипният анализ на изолати от антиретровирусно нелекувани преди това пациенти, имащи вирусологичен неуспех (n=71), приемащи невирапин един път дневно (n=25) или два пъти дневно (n=46) в комбинация с ламивудин и ставудин за 48 седмици показва, че изолати съответно от 8/25 и 23/46 пациенти, съдържат едно или повече от следните замествания, свързани с ННИОТ резистентност: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L и M230L.

Генотипният анализ е проведен на изолати от 86 нелекувани с антиретровирусни средства пациенти, които са отпаднали от VERxVE проучването (1100.1486) след вирусологичен неуспех (рибаунд, частичен отговор), поради нежелана реакция, или такива, които са имали преходно увеличение на вирусния товар по време на проучването. Анализът на тези проби от пациенти, които са получавали Viramune с незабавно освобождаване два пъти дневно или Viramune с удължено освобождаване веднъж дневно в комбинация с тенофовир и емтрицитабин показва, че изолатите от 50 пациенти съдържат мутации обуславящи резистентност, очаквани при схема на лечение с невирапин. От тези 50 пациента, 28 са развили резистентност към ефавиренц, а 39 са развили резистентност към етравирин (като най-често появяващата се мутация е Y181C). Няма разлики на базата на приеманата лекарствена форма (таблетки с незабавно освобождаване два пъти дневно или таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно).

Наблюдаваните мутации при неуспех са тези, които се очакват при схема на лечение с невирапин. Наблюдавани са две нови замествания на кодони, свързвани преди това с резистентност към невирапин: един пациент с Y181I от групата на Viramune с удължено освобождаване и един пациент с Y188N от групата на Viramune с незабавно освобождаване; резистентността към невирапин е потвърдена от фенотипа.

Кръстосана резистентност

In vitro е наблюдавана бърза поява на HIV-щамове с кръстосана резистентност към ННИОТ. Очаква се кръстосана резистентност към ефавиренц след вирусологичен неуспех с невирапин. В зависимост от резултатите от изследванията за резистентност, след това може да се използва лечение, включващо етравирин. Кръстосана резистентност между невирапин и HIV протеазни инхибитори, HIV интегразни инхибитори или HIV инхибитори на сливането е малко вероятна поради това, че участващите таргетни ензими са различни. Подобно, възможността за кръстосана резистентност между невирапин и НИОТ е малка, поради това, че молекулите имат различни свързващи центрове за обратната транскриптаза.

Клинични резултати

Viramune е оценен при лечение на нелекувани и вече лекувани пациенти.

Клинични проучвания с таблетки с удължено освобождаване

Клиничната ефикасност на Viramune с удължено освобождаване се базира на данните на 48-седмица от рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-заслепено фаза 3 проучване (VERxVE - проучване 1100.1486) при нелекувани пациенти и на данните на 24 седмица от рандомизирано, открито проучване при пациенти, които преминават от Viramune таблетки с незабавно освобождаване, прилагани два пъти дневно към Viramune таблетки с удължено освобождаване, прилагани веднъж дневно (TRANxITION- проучване 1100.1526).

Нелекувани пациенти

VERxVE (проучване 1100.1486) е фаза 3 проучване, в което нелекувани пациенти получават Viramune 200 mg таблетки с незабавно освобождаване веднъж дневно за 14 дни и след това приемат рандомизирано или Viramune 200 mg с незабавно освобождаване два пъти дневно, или Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно. Всички пациенти са били на основна терапия с тенофовир + емтрицитабин. Рандомизацията е стратифицирана чрез скрининг на HIV-1 РНК нивата ($\leq 100\ 000$ копия/ml и $> 100\ 000$ копия/ml). Избраните демографски характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са представени в Таблица 1.

Таблица 1: Демографски характеристики и характеристики на заболяването на изходно ниво в проучване 1100.1486

	Viramune незабавно освобождаване n=508*	Viramune удължено освобождаване n=505
Пол		
- Мъжки	85%	85%
- Женски	15%	15%
Раса		
- Бели	74%	77%
- Чернокожи	22%	19%
- Азиатци	3%	3%
- Други**	1%	2%
Регион		
- Северна Америка	30%	28%
- Европа	50%	51%
- Латинска Америка	10%	12%
- Африка	11%	10%
Плазмени нива на HIV-1 РНК на изходно ниво (log₁₀ копия/ml)		
- Средно (SD)	4.7 (0.6)	4.7 (0.7)
- ≤100 000	66%	67%
- >100 000	34%	33%
Брой CD4 (клетки/mm³) на изходно ниво		
- Средно (SD)	228 (86)	230 (81)
HIV-1 субтип		
- В	71%	75%
- Не-В	29%	24%

*Включва 2-ма пациенти, които са рандомизирани, но никога не са получавали заслепени лекарствени средства.

**Включва американски индианци/местни жители на Аляска и Хавай/Тихоокеански острови

Таблица 2 описва резултатите на седмица 48 в проучването VERxVE (1100.1486). Тези резултати включват всички пациенти, рандомизирани след 14-дневния въвеждащ период с Viramune с незабавно освобождаване и са получили поне една заслепена доза от лекарствения продукт.

Таблица 2: Резултати на седмица 48 в проучване 1100.1486*

	Viramune незабавно освобождаване n=506	Viramune удължено освобождаване n=505
Вирусологично отговорили (HIV-1 РНК <50 копия/ml)	75,9%	81,0%
Вирусологичен неуспех	5,9%	3,2%
- Не са потиснати до седмица 48	2,6%	1,0%
- Рибавунд	3,4%	2,2%
Прекратяване на лекарствения продукт преди седмица 48	18,2%	15,8%
- Смърт	0,6%	0,2%
- Нежелани събития	8,3%	6,3%
- Други **	9,3%	9,4%

* Включва пациенти, които са получили поне една доза от заслепения лекарствен продукт след рандомизацията.

Пациентите, които са прекратили лечението по време на въвеждащия период са изключени.

** Включва пациенти невъзможни за проследяване, оттеглили се по споразумение, поради липса на съдействие, поради липса на ефикасност, бременност и др.

На седмица 48, средната промяна от изходно ниво базовата стойност на CD4 клетките е съответно 184 клетки/mm² за групите, получаващи Viramune с незабавно освобождаване и 197 клетки/mm² за групите на Viramune с удължено освобождаване.

Таблица 3 показва резултатите на седмица 48 от проучване 1100.1486 (след рандомизация) според базовия вирусен товар.

Таблица 3: Резултати на седмица 48 от проучване 1100.1486 според вирусния товар на изходно ниво*

	Брой повлияни/общ брой (%)		Разлика в % (95% CI)
	Viramune незабавно освобождаване	Viramune удължено освобождаване	
HIV-1 вирусен товар на изходно ниво(копия/ml)			
- ≤100 000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6.6 (0,7, 12,6)
- >10 000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2.3 (-6,6, 11,1)
Общо	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4.9 (-0,1, 10,0)**

* Включва пациенти, които са получили поне една доза от заслепения лекарствен продукт след рандомизацията.

Пациентите, прекратили лечението след въвеждащия период са изключени.

**Въз основа на статистическия метод на Кохран с постоянна условна вариация

Общият процент на отговорилите на лечението, наблюдаван в проучване 1100.1486 (включително по време на въвеждащата фаза) без отчитане на приложената лекарствена форма е 793/1 068=74,3%. Цифрата на знаменателят 1 068 включва 55 пациент, които са прекратили лечението по време на въвеждащата фаза и двама пациенти, които са били рандомизирани, но

никога не са били лекувани с рандомизирана доза. Числителят 793 е броят на пациентите, които са отговорили на лечението на 48 седмица (384 от групата с незабавно освобождаване и 409 от групата с удължено освобождаване).

Липиди, промяна спрямо изходно ниво

Промените на липидите на гладно, спрямо изходно ниво са показани в Таблица 4.

Таблица 4: Обобщение на лабораторните стойности на липидите на изходно ниво (скрининг) и на седмица 48 – проучване 1100.1486

	Viramune незабавно освобождаване			Viramune удължено освобождаване		
	Изходно ниво (средно) n=503	Седмица 48 (средно) n=407	Промяна в процент * n=406	Изходно ниво (средно) n=505	Седмица 48 (средно) n=419	Промяна в процент * 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
Общ холестерол (mg/dL)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Общ холестерол/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Триглицериди (mg/dL)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Процентната промяна е медианата на промените за всеки пациент спрямо изходно ниво за пациенти със стойности на изходно ниво и на 48-ма седмица; процентната промяна не е обикновена разлика в стойностите на изходно ниво и седмица 48.

Пациенти, преминаващи от Viramune таблетки с незабавно освобождаване към Viramune с удължено освобождаване

TRANxITION (проучване 1100.1526) е Фаза 3 проучване за оценяване на безопасността и антивирусната активност при пациенти, които преминават от Viramune с незабавно освобождаване на Viramune с удължено освобождаване. В това открито проучване 443 пациенти, вече подложени на антивирусна терапия, съдържаща Viramune 200 mg с незабавно освобождаване два пъти дневно с HIV-1 РНК <50 копия/ml са рандомизирани в пропорция 2:1 към Viramune 400 mg с удължено освобождаване веднъж дневно или Viramune 200 mg с незабавно освобождаване два пъти дневно. Приблизително половината пациенти приемат тенофовир + емтрицитабин като основна терапия, а останалите приемат абакавир сулфат + ламивудин или зидовудин + ламивудин. Приблизително половината пациенти имат поне 3 години предварителна експозиция на Viramune с незабавно освобождаване до присъединяването си към проучване 1100.1526.

На етап седмица 24 след рандомизацията в проучването TRANxITION, съответно 92,6% от пациентите получаващи Viramune 200 mg с незабавно освобождаване два пъти дневно и 93,6% от пациентите, получаващи Viramune 400 mg с удължено освобождаване веднъж дневно, са продължили да имат HIV-1 РНК < 50 копия/ml.

Педиатрична популация

Резултатите от 48-седмичния анализ на проучването в Южна Африка В1 1100.1368 потвърждават, че дозата в групите на невирапин 4/7 mg/kg и 150 mg/m² е с добра поносимост и ефективна при лечението на нелекувани с антиретровирусни средства педиатрични пациенти. Наблюдава се значимо процентно подобрение на CD4+ клетките през 48-та седмица и при двете дозови групи. Също така, и двете схеми на прилагане са ефективни за намаляване на вирусния товар. В това 48-седмично проучване не са наблюдавани неочаквани находки по отношение на безопасността и при двете дозови групи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Фармакокинетиката на невирапин е изследвана в проучване с еднократно прилагане (проучване 1100.1485) на Viramune с удължено освобождаване при 17 здрави доброволци. Относителната бионаличност на невирапин при доза от 400 mg Viramune с удължено освобождаване в сравнение с две таблетки Viramune 200 mg с незабавно освобождаване, е приблизително 75%. Средната пикова плазмена концентрация на невирапин е 2 060 ng/ml, измерена средно 24,5 часа след прилагане на 400 mg Viramune таблетки с удължено освобождаване.

Фармакокинетиката на Viramune с удължено освобождаване също така е изследвана във фармакокинетично проучване с многократно прилагане (проучване 1100.1489) при 24 пациенти, инфектирани с HIV-1, които са преминали от продължително лечение с Viramune с незабавно освобождаване към лечение с Viramune с удължено освобождаване. $AUC_{0-24, ss}$ и $C_{min, ss}$ на невирапин, измерени след 19 дни приемане на Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно на гладно са били приблизително съответно 80% и 90% от $AUC_{0-24, ss}$ и $C_{min, ss}$, измерени когато пациентите са приемали Viramune 200 mg таблетки с незабавно освобождаване два пъти дневно. Средно геометричната стойност на невирапин $C_{min, ss}$ е 2 770 ng/ml.

Когато Viramune с удължено освобождаване се приема с храни с високо съдържание на мазнини, $AUC_{0-24, ss}$ и $C_{min, ss}$ на невирапин са приблизително съответно 94% и 98% от $AUC_{0-24, ss}$ и $C_{min, ss}$ на , измерени когато пациентите са приемали Viramune таблетки с незабавно освобождаване. Разликата във фармакокинетиката на невирапин, наблюдавана, когато Viramune таблетки с удължено освобождаване се приемат на гладно или в сито състояние, не се счита за клинично значима. Таблетките Viramune с удължено освобождаване могат да се приемат със или без храна.

Някои пациенти съобщават за наличие във фецеса на остатъци, които биха могли да наподобяват интактни таблетки. Наличните до момента данни не показват, че това повлиява терапевтичния отговор.

Разпределение: Невирапин е липофилен и напълно нейонизиран, при физиологично рН. След интравенозно приложение на здрави възрастни, обемът на разпределение на невирапин е $1,21 \pm 0,09L/kg$, което предполага, че при хора невирапин е широко разпределен. Невирапин бързо преминава през плацентата и се открива в майчиното мляко. В около 60% невирапин е свързан с плазмените протеини в плазмени концентрации от 1-10 $\mu g/mL$. Концентрациите на невирапин в човешката цереброспинална течност (n=6) са 45% ($\pm 5\%$) от концентрациите в плазмата. Това съотношение е приблизително еднакво с фракцията, която не е свързана с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране: *In vivo* проучвания при хора и *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микrozоми показват, че невирапин се биотрансформира чрез цитохромни Р450 (оксидативен) метаболизъм до няколко хидроксилирани метаболити. *In vitro* изпитвания с човешки чернодробни микrozоми предполагат, че оксидативният метаболизъм на невирапин е медиран най-напред от цитохромни Р450 изозими от семейството на СYP3А, въпреки, че други изозими могат да имат вторична роля. В пълно изследване на наличност/екскреция при 8 здрави мъже доброволци, дозирани до достигане на стационарно състояние с невирапин 200 mg, даден 2 пъти дневно, последвано от единична доза от 50 mg от 14С-невирапин, приблизително $91,4 \pm 10,5\%$ от радиобелязаното количество е възстановено, с урината ($81,3 \pm 11,1\%$), което представя първичния път на екскреция, в сравнение с фекалиите ($10,1 \pm 1,5\%$). Повече от 80% от радиоактивността в урината е създадена от глюкуронидните конюгати на хидроксилираните метаболити. Следователно цитохромния Р450 метаболизъм, глюкуронидната конюгация и екскрецията чрез урината на глюкуронидните метаболити представлява първичния път на биотрансформацията на невирапин и елиминирането при хора. Само малка фракция (< 5%) от радиоактивността в урината (представляваща < 3% от общата доза) е в резултат от

основното съединение. Поради това, бъбречната екскреция играе слаба роля в елиминирането на сродни съединения.

Невирапин показва, че е индуктор на чернодробните цитохром P450 метаболитни ензими. Фармакокинетиката на автоиндукцията се характеризира с около 1,5 до 2 пъти повишаване на установения орален клирънс на невирапин при лечение, започващо с единична доза, за 2-4 седмици при дозиране с 200-400 mg/ден. Автоиндукцията се изразява в съответстващо понижаване в терминалната фаза на полуживот на невирапин в плазмата от около 45 часа (единична доза) до около 25-30 часа след многократно дозиране с 200-400 mg/ден.

Бъбречно увреждане: Фармакокинетиката при еднократно дозиране на невирапин с незабавно освобождаване е сравнена при 23 пациенти с лека ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$), умерена ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) или тежка ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност или бъбречно заболяване в краен стадий, изискващо диализа, спрямо 8 пациента с нормална бъбречна функция ($\text{CLcr} > 30 \text{ ml/min}$). Бъбречната недостатъчност (лека, умерено тежка и тежка) не води до значителни промени във фармакокинетиката на невирапин. Въпреки това, пациентите с бъбречно заболяване в краен стадий, което налага диализа, имат 43,5% намаление на областта под кривата на невирапин след едоседмичен прием. Наблюдава се също акумулация на невирапин хидрокси-метаболити в плазмата. Резултатите говорят, че добавянето на още 200 mg невирапин с незабавно освобождаване, към вече провежданото лечение на възрастни, след всяка диализа ще помогне да се избегнат ефектите на диализата върху клирънса на невирапин. Във всички останали случаи пациентите с $\text{CLcr} < 20 \text{ ml/min}$ не се нуждаят от промяна в дозата невирапин. При педиатрични пациенти с бъбречна дисфункция, които са подложени на диализа, се препоръчва след всяка диализна сесия пациентите да приемат допълнителна доза Viramune перорална суспензия или таблетки с незабавно освобождаване, представляваща 50% от препоръчителната дневна доза Viramune перорална суспензия или таблетки с незабавно освобождаване, което ще подпомогне компенсирането на ефекта на диализата върху клирънса на невирапин. Viramune таблетки с удължено освобождаване не са изучавани при пациенти с бъбречна дисфункция и трябва да се използват Viramune таблетки с незабавно освобождаване.

Чернодробно увреждане: Проведено е проучване на стационарните състояния, сравняващо 46 пациенти с лека ($n=17$, степен по Ishak 1-2), умерено тежка ($n=20$, степен по Ishak 3-4) или тежка ($n=9$, степен по Ishak 5-6, Child-Pugh A при 8 пациенти, не е приложимо за 1 Child-Pugh резултат) чернодробна фиброза като степен на чернодробно увреждане.

Проучваните пациенти са подложени на антиретровирусна терапия, съдържаща Viramune 200 mg таблетки с незабавно освобождаване два пъти дневно, за период от най-малко 6 седмици преди фармакокинетичното измерване, с медиана на продължителност на лечението 3,4 години. В това проучване фармакокинетичното разпределение на многократно доза невирапин и петте оксидативни метаболита не е променено.

Въпреки това, приблизително 15% от тези пациенти с чернодробна фиброза имат стойност на концентрация на невирапин в края на дозовия интервал над 9 000 ng/ml (два пъти обичайната средна стойност). Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно мониторираны за признаци на лекарствено индуцирана токсичност.

Във фармакокинетично проучване на 200 mg Viramune таблетки с незабавно освобождаване еднократна доза при HIV-негативни пациенти с леко и умерено тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A, $n=6$; Child-Pugh B, $n=4$) е наблюдавано значимо покачване на AUC при един пациент с Child-Pugh B и с асцит, което предполага, че пациентите с влошаваща се чернодробна функция и асцит може да са изложени на риск от кумулиране на невирапин в системното кръвообращение. Тъй като при многократно дозиране невирапин индуцира собствения си метаболизъм, това проучване на еднократна доза може да не отразява влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на многократната доза. (вж. точка 4.4).

Viramune с таблетки удължено освобождаване не са изследвани при пациенти с чернодробно увреждане и трябва да се използват Viramune таблетки с незабавно освобождаване.

Пол

В мултинационално 2NN проучване на Viramune таблетки с незабавно освобождаване е проведено популационно фармакокинетично подпроучване при 1 077 пациенти, 391 от които са от женски пол. Пациентите от женски пол показват 13,8% по-нисък клирънс на невирапин, отколкото пациентите от мъжки пол. Тази разлика не се счита за клинично свързана. Тъй като нито телесното тегло, нито индексът на телесна маса (ИТМ) оказват влияние върху клирънса на невирапин, резултата от полово обусловените разлики не може да бъде обяснен с телесния размер.

Ефектите на пола върху фармакокинетиката на Viramune с удължено освобождаване са изследвани в проучване 1100.1486. Пациентите от женски пол показват по-високи (приблизително 20-30%) най-ниски концентрации както при групата на лечение с Viramune с удължено освобождаване, тако и с Viramune с незабавно освобождаване.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на невирапин при възрастни пациенти, ифектирани с HIV-1 не се променя с възрастта (от 18 до 68 години). Невирапин не е изследван при пациенти над 65 годишна възраст. Чернокожите пациенти (n=80/група) в проучване 1100.1486 са показали приблизително 30% по-високи най-ниски концентрации от пациентите от европейден произход (250-325 пациента/група) както в групите на лечение с Viramune с удължено освобождаване, така и в групите на лечение с Viramune с незабавно освобождаване в продължение на 48 седмици с 400 mg дневно.

Педиатрична популация

Данните, отнасящи се до фармакокинетиката на невирапин са получени от два основни източника: едно 48 седмично педиатрично проучване в Южна Африка (BI 1100.1368), включващо 123 HIV-1 положителни, антиретровирусно необременени пациенти на възраст от 3 месеца до 16 години и един обобщен анализ от протоколите на пет педиатрични групи в клинични проучвания за СПИН, обхващащи 495 пациенти на възраст от 14 до 19 години.

Фармакокинетичните данни от 33 пациенти (на възраст между 0,77 – 13,7 години) в интензивните опитни групи показват, че клирънса на невирапин се повишава с покачване на възрастта по начин, свързан с повишаване на телесната повърхност. Доза от 150 mg/m² два пъти дневно (след две седмици период на натоварване с 150 mg/m² един път дневно) показва средна геометрична стойност или средна стойност на концентрация на невирапин в края на дозовия интервал между 4-6 µg/ml (както е заложено в данните при възрастни.) Също така, наблюдаваните концентрации на невирапин в края на дозовия интервал са сравними за двата метода.

Обобщените анализи от протоколи 245, 356, 366, 377 и 403 на пет педиатрични групи в клинични проучвания за СПИН позволяват оценяването на педиатрични пациенти на възраст по-малка от 3 месеца (n=17), включени в тези проучвания. Наблюдаваните плазмени концентрации на невирапин са в обхвата, наблюдаван при възрастни и при останалата педиатрична популация, но са по-вариабилни сред пациентите, особено през втория възрастов месец.

Фармакокинетиката на Viramune с удължено освобождаване е изучавана в проучване 1100.1518. Осемдесет и пет пациента (3 до <18 години) са получили Viramune с незабавно освобождаване , дозиран според теглото или телесната повърхност, в продължение на 18 седмици и след това са преминали на лечение с Viramune таблетки с удължено освобождаване (2 x 100 mg, 3 x 100 mg или 1 x 400 mg веднъж дневно) в комбинация с други антивирусни средства за 10 дни. Наблюдаваните средно геометрични съотношения на Viramune с удължено освобождаване към Viramune с незабавно освобождаване са били ~90% за AUC_{ss} и C_{min, ss} с 90% доверителни интервали в рамките на 80%-125%; отношението C_{max} е по-ниско и в

съответствие с формата с удължено освобождаване, приемана веднъж дневно. Средно геометричното на най-ниските плазмени концентрации в края на дозовия интервал на Viramune с удължено освобождаване в стационарно състояние са съответно 3 880 ng/ml, 3 310 ng/ml и 5 350 ng/ml във възрастови групи от 3 до <6 години, 6 до <12 години и 12 до <18 години. Като цяло, експозицията при децата е подобна на наблюдаваната при възрастни пациенти, приемали Viramune с удължено освобождаване в проучване 1100.1486.

В паралелногрупови проучвания за бионаличност с еднократно прилагане (проучвания 1100.1517 и 1100.1531) Viramune от 50 mg и 100 mg таблетки с удължено освобождаване показват характеристики на продължително освобождаване на удължена абсорбция и по-ниски максимални концентрации, подобно на наблюдаваните при сравнението на таблетка Viramune 400 mg с удължено освобождаване с таблетка 200 mg Viramune с незабавно освобождаване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, освен рисковете, наблюдавани при клинични проучвания, на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. При проучвания за канцерогенност, невирапин индуцира чернодробни тумори при плъхове и мишки. Тези находки вероятно са свързани с факта, че невирапин се явява силен индуктор на чернодробните ензими, а не поради генотоксичен модел на действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза (като монохидрат)
Хипромелоза
Железен оксид жълт
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Ако е в бутилка, лекарственият продукт трябва да бъде използван в рамките на 2 месеца след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки за поддържащо лечение:

Опаковка от поливинил хлорид (PVC)/алуминиево фолио блистерни ленти.
Опаковките съдържат 30 таблетки с удължено освобождаване или 90 таблетки с удължено освобождаване.
или

Пластмасова бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) и вакуумно запечатана с фолио, с пластмасова капачка. Бутилките съдържат 30 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/007 (30 таблетки, бутилка)

EU/1/97/055/008 (30 таблетки, блистер)

EU/1/97/055/009 (90 таблетки, блистер)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 5 февруари 1998 г.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Viramune 200 mg таблетки

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Гърция

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

Viramune 50 mg/5 ml перорална суспензия и Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 200 mg таблетки
невирапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg невирапин (безводен).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки
120 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viramune 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 200 mg таблетки
невирапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg невирапин (безводен).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковката за начално лечение, съдържаща 14 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viramune 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 200 mg таблетки
невирапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 50 mg/5 ml перорална суспензия
невирапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml перорална суспензия съдържа 10 mg невирапин (като хемихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа захароза, сорбитол, метил парахидроксибензоат, пропил парахидроксибензоат (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 ml перорална суспензия

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Разклатете внимателно преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 6 месеца след отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viramune 50 mg/5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ ВЪРХУ БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 50 mg/5 ml перорална суспензия
невирапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml перорална суспензия съдържа 10 mg невирапин (като хемихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа захароза, сорбитол, метил парахидроксibenзоат, пропил парахидроксibenзоат (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 ml перорална суспензия.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Разклатете внимателно преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 6 месеца след отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване
невирапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg невирапин (безводен).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Веднъж дневно
Поглъщайте цели, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте до 2 месеца след 1-вото отваряне

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ ВЪРХУ БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vigamune 400 mg таблетки с удължено освобождаване
невирапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg невирапин (безводен).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Веднъж дневно
Поглъщайте цели, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте до 2 месеца след 1-вото отваряне

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване
невирапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg невирапин (безводен).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки с удължено освобождаване

90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Веднъж дневно

Поглъщайте цели, не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/055/008 (30 таблетки с удължено освобождаване)
EU/1/97/055/009 (90 таблетки с удължено освобождаване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване
невирапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Viramune 200 mg таблетки невирапин (nevirapine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viramune и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viramune
3. Как да приемате Viramune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viramune
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Viramune и за какво се използва

Viramune принадлежи към група лекарства, наречени антиретровирусни средства, които се използват при лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1).

Активното вещество на Вашето лекарство се нарича невирапин. Невирапин принадлежи към група лекарства за лечение на HIV, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Обратната транскриптаза е ензим, който е необходим на HIV за неговото размножаване. Невирапин потиска обратната транскриптаза. Потискайки обратната транскриптаза, Viramune подпомага контролирането на HIV-1 инфекцията.

Viramune е показан за лечение на заразени с HIV-1 възрастни, юноши, и деца на всяка възраст. Вие трябва да приемате Viramune заедно с други антиретровирусни средства. Вашият лекар ще препоръча най-подходящите лекарства за Вас.

Ако Viramune е предписан на Вашето дете, моля обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка се отнася за Вашето дете (в този случай имайте предвид “Вашето дете” вместо “Вие”).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viramune

Не приемайте Viramune

- ако сте алергични към невирапин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте приемали Viramune преди и се е наложило да спрете лечението, тъй като сте получили:
 - тежък обрив по кожата
 - обрив по кожата с други симптоми като например:
 - повишена температура
 - поява на мехури
 - язви в устата

- възпаление на очите
- подуване на лицето
- общо подуване
- задух
- болки в мускулите или ставите
- чувство на общо неразположение
- болка в корема
- реакции на свръхчувствителност (алергични реакции)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако преди сте спрели лечението с Viramune поради промяна във функцията на черния дроб
- ако приемате продукт, съдържащ билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Тази билка може да попречи на нормалното действие на Viramune.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viramune.

Много е важно през първите 18 седмици от лечението с Viramune Вие и Вашия лекар внимателно да следите за признаци на чернодробни или кожни реакции. Те могат да се превърнат в тежки и дори животозастрашаващи. Вие сте изложени на повишен риск от възникване на такива реакции през първите 6 седмици от лечението.

Ако при Вас се появи тежък обрив или реакция на свръхчувствителност (алергични реакции, които могат да се проявят под формата на обрив), придружен с други нежелани лекарствени реакции, като

- повишена температура,
- поява на мехури,
- язви в устата,
- възпаление на очите,
- подуване на лицето,
- общо подуване,
- задух,
- болки в мускулите или ставите,
- чувство на общо неразположение,
- или болка в корема

ТРЯБВА ДА ПРЕКРАТИТЕ ПРИЕМА НА Viramune И ДА СЕ СВЪРЖЕТЕ НЕЗАБАВНО с Вашия лекар, тъй като подобни реакции могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до смърт.

Ако при Вас някога се появят само леки симптоми на обрив, без други реакции, моля информирайте незабавно Вашия лекар, който ще Ви посъветва дали да прекратите лечението с Viramune.

Ако получите симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, като

- загуба на апетит,
- гадене,
- повръщане,
- пожълтяване на кожата (жълтеница),
- болка в корема

трябва да прекратите приема на Viramune и незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Ако развиете тежки чернодробни, кожни реакции или реакции на свръхчувствителност, по време на лечението с Viramune, НИКОГА НЕ ПРИЕМАЙТЕ VIRAMUNE отново, без да се консултирате с Вашия лекар.

Трябва да приемате дозата Viramune, както е предписано от Вашият лекар. Това е особено важно през първите 14 дни от лечението (за повече информация, вижте точка “Как да приемате Viramune”).

Следните пациенти са изложени на по-голям риск от възникване на чернодробни нежелани реакции:

- жени
- инфектирани с хепатит В или С,
- отклонения в показатели на функционалните чернодробни тестове,
- нелекувани до момента пациенти с по-голям брой CD4 клетките при започване на лечението с Viramune (при жени над 250 клетки/mm³, при мъже над 400 клетки/mm³)
- пациенти, които вече са били лекувани, и които са с установим HIV-1 вирусен товар в плазмата, както и по-високи нива на CD4 клетките в началото на лечението с Viramune (жени с повече от 250 клетки/mm³, мъже с повече от 400 клетки/mm³).

Скоро след започване на анти-HIV лечението при някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция (болести, свързани със СПИН) могат да възникнат признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрения имунен отговор на тялото, което му позволява да се бори с инфекциите, които може да са присъствали без явни симптоми. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, информирайте незабавно Вашия лекар.

Освен опортюнистичните инфекции, след началото на приема на лекарства за лечение на ХИВ могат да възникнат и автоимунни заболявания (състояния, при които имунната система атакува здравата тъкан в организма). Автоимунните заболявания могат да възникнат месеци след започване на лечението. Ако при Вас възникнат симптоми на инфекция или други симптоми, като започваща от ръцете и краката, и преминаваща към трупна мускулна слабост, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля, незабавно информирайте Вашия лекар за започване на необходимото лечение.

При пациентите, прилагащи комбинирано антиретровирусно лечение, може да се наблюдават промени в разпределението на мазнините в тялото. Информирайте Вашия лекар, ако забележите промени в разпределението на телесните мазнини (вижте точка 4 *“Възможни нежелани реакции”*).

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради липса на приток на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силното отслабване на имунната система и по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Моля, информирайте Вашия лекар ако приемате едновременно невирапин и зидовудин, може да се наложи лекарят да изследва белите Ви кръвни клетки.

Не приемайте Viramune след контакт със заразен с HIV, освен ако при Вас е установено наличието на HIV и Вашият лекар Ви е казал да го правите.

Преднизон не трябва да се използва за лечение на обрив, причинен вследствие употребата на Viramune.

Ако приемате перорални контрацептиви (напр. „хапче“) или сте възприели друг хормоно-зависим метод за контролиране на бременността по време на лечението с Viramune, в допълнение трябва да използвате бариерна контрацепция (напр. презерватив) за предпазване от бременност и по-нататъшно предаване на HIV.

Ако провеждате пост-менопаузална терапия с хормони, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако приемате или Ви е предписан рифампицин за лечение на туберкулоза, моля информирайте Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Деца и юноши

Viramune таблетки могат да бъдат приемани от:

- деца на 16 години или по-големи
- деца под 16 годишна възраст, които:
 - тежат 50 kg или повече
 - или имат телесна повърхност над 1,25 квадратни метра.

За по-малки деца се препоръчва перорална суспензия.

Други лекарства и Viramune

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Уведомете Вашия лекар, относно всички лекарства, които приемате, преди да започнете да приемате Viramune. Може да е необходимо Вашият лекар да проследи дали другите лекарства продължават да действат и да коригира дозата. Внимателно прочетете листовките на другите лекарствени продукти за лечение на HIV, които приемате в комбинация с Viramune.

Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, лекарство за лечение на депресия)
- рифампицин (лекарство за лечение на туберкулоза)
- рифабутин (лекарство за лечение на туберкулоза)
- макролиди, напр. кларитромицин (лекарство за лечение на бактериални инфекции)
- флуконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- кетоконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- итраконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- метадон (лекарство, използвано за лечение на зависимост към опиати)
- варфарин (лекарство за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци)
- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки)
- атазанавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- лопинавир/ритонавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- фосампренавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- ефавиренц (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- етравирин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- рилпивирин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- зидовудин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- елвитегравир/кобицистат (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)

Вашият лекар ще проследи внимателно ефекта на Viramune и всяко едно от тези лекарства, в случай че ги приемате едновременно.

Ако сте подложени на бъбречна диализа, Вашият лекар може да коригира дозата на Viramune. Това се налага тъй като Viramune може да бъде частично отстранен от кръвта чрез диализа.

Viramune с храна и напитки

Няма ограничения за употреба на Viramune с храна и напитки.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Докато приемате Vitamune може да изпитате умора. Проявявайте повишено внимание, когато извършвате дейности като шофиране, работа с инструменти или машини. Ако усетите умора трябва да избягвате потенциално опасни дейности, като шофиране или употреба на инструменти или машини.

Vitamune съдържа лактоза и натрий

Vitamune таблетки съдържа лактоза (млечна захар).

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Таблетките Vitamune съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

3. Как да приемате Vitamune

Вие не трябва да приемате Vitamune самостоятелно. Трябва да го приемате с най-малко два други антиретровирусни лекарствени продукта. Вашият лекар ще Ви препоръча най-подходящите лекарства за Вас.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Доза:

Дозата е една таблетка от 200 mg на ден за първите 14 дена от лечението (период на натоварване). След 14 дни обичайната доза е една таблетка от 200 mg два пъти дневно.

Много важно е да приемате само една таблетка Vitamune веднъж дневно за първите 14 дни (период на натоварване). Ако имате някакъв обрив през този период, свържете се с Вашия лекар и не увеличавайте дозата.

Доказано е, че 14-дневния период на натоварване намалява риска от поява на кожни обриви.

Тъй като Vitamune трябва винаги да се прилага в комбинация с други HIV антиретровирусни лекарства, Вие трябва да следвате внимателно указанията за другите Ваши лекарства. Те са предоставени в приложените листовки на тези лекарства.

Vitamune съществува и под формата на течна перорална суспензия. Тя е особено подходяща, ако:

- имате проблеми с преглъщането на таблетки
- или сте дете с тегло под 50 kg
- или сте дете с телесна повърхност под 1,25 квадратни метра (Вашият лекар ще изчисли Вашата телесна повърхност).

Вие трябва да продължите да приемате Vitamune толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.

Както е обяснено в “Предупреждения и предпазни мерки”, Вашият лекар ще проследи чернодробната функция или евентуално възникнали нежелани лекарствени реакции, такива като обрив. В зависимост от резултатите, Вашият лекар ще прецени прекъсването или спирането на лечението Ви с Vitamune. След това Вашият лекар може да назначи повторно приложение при по-ниска дозировка.

Приемайте Vitamune само през устата. Не дъвчете таблетките. Може да приемате Vitamune със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Viramune

Не приемайте по-голяма доза Viramune от тази, предписана от Вашия лекар и описана в приложената листовката. Засега липсва достатъчно информация за ефектите от предозиране на Viramune. Консултирайте се с Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимата доза Viramune.

Ако сте пропуснали да приемете Viramune

Постарайте се да не пропускате доза. Ако се сетите, че сте пропуснали доза в рамките на 8 часа, след като е трябвало да бъде приета, вземете пропуснатата доза, колкото е възможно по-скоро. Ако са минали повече от 8 часа, след като е трябвало да бъде приета, вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Viramune

Приемът на всички дози в посоченото време:

- значително повишава ефективността на комбинацията от антиретровирусни лекарства
- намалява възможността HIV инфекцията Ви да стане резистентна към Вашите антиретровирусни лекарства.

Важно е да продължавате да приемате Viramune по правилен начин, както е описано по-горе, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да спрете.

Ако сте спрели приема на Viramune за повече от 7 дни, Вашият лекар ще Ви инструктира да започнете отново с начален 14-дневен период на натоварване (описан по-горе) преди да се върнете към дозировка два пъти дневно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както е отбелязано в “Предупреждения и предпазни мерки”, най-важните нежелани лекарствени реакции на Viramune са тежки и животозастрашаващи кожни реакции и тежко чернодробно увреждане. Тези реакции се проявяват главно през първите 18 седмици от лечението с Viramune. Поради това е необходимо внимателно проследяване от Вашия лекар през този важен период.

Ако някога забележите каквито и да е симптоми на обрив, информирайте незабавно Вашия лекар.

При поява на обрив, той обикновено е лек до умерено тежък. При някои пациенти, обаче, обривът, който се проявява като мехури по кожата, може да бъде тежък или животозастрашаващ (синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза), като са наблюдавани смъртни случаи. Повечето от случаите на тежък и лек/умерен обрив се появяват през първите шест седмици от лечението.

Ако се появи обрив и той е съпътстван от гадене, трябва да спрете лечението и да посетите незабавно Вашия лекар.

Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност (алергични реакции). Тези реакции могат да се появят под формата на анафилаксия (тежка форма на алергична реакция) със симптоми като:

- обрив
- подуване на лицето
- затруднено дишане (бронхиален спазъм)
- анафилактичен шок

Реакциите на свръхчувствителност може да се появят също и като обрив, придружен от други нежелани лекарствени реакции като:

- повишена температура
- мехури по кожата
- язви в устата
- възпаление на очите
- подуване на лицето
- общо подуване
- задух
- болки в мускулите или ставите
- намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения)
- чувство на общо неразположение
- тежки чернодробни или бъбречни проблеми (чернодробна или бъбречна недостатъчност).

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите обрив и някоя от изброените реакции на свръхчувствителност (алергична реакция). Подобни реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

При употреба на Viramune са съобщени нарушения в чернодробната функция Това включва някои случаи на възпаление на черния дроб (хепатит), което може да бъде внезапно и тежко, (фулминантен хепатит) и чернодробна недостатъчност, които могат да бъдат със смъртен изход.

Трябва да кажете на Вашия лекар в случай, че имате който и да е от следните клинични симптоми на чернодробно увреждане:

- загуба на апетит
- гадене
- повръщане
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- коремна болка.

Нежеланите реакции, описани по-долу са наблюдавани при пациенти, приемащи Viramune:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- обрив

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения)
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- главоболие
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- стомашно разстройство (диария)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- чувство на умора
- повишена температура
- отклонения в показателите на функционалните чернодробни тестове

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергична реакция, характеризираща се с обрив, подуване на лицето, затруднено дишане (бронхиален спазъм) или анафилактичен шок
- намален брой на червените кръвни клетки (анемия)
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- тежки и животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- копривна треска (уртикария)
- натрупване на течност под кожата (ангиоедем)
- ставни болки (артралгия)
- мускулни болки (миалгия)
- понижени нива на фосфор в кръвта
- повишено кръвно налягане

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- внезапно и тежко възпаление на черния дроб (фулминантен хепатит)
- лекарствена реакция със системни симптоми (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми)

Съобщават се също следните реакции при едновременна употреба на Viramune с други антиретровирусни агенти:

- намален брой на червените кръвни клетки или тромбоцитите
- възпаление на панкреаса
- намаляване или нарушаване на чувствителността на кожата.

Тези реакции обичайно се свързват с антиретровирусните агенти и се очаква да се появят и при употребата на Viramune в комбинация с другите лекарствени продукти. Малко вероятно е, обаче, те да се дължат на лечението с Viramune.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Може да се наблюдава намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения), което е по-често срещано при деца. Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), което може да е свързано с лечението с невирапин, също по-често се наблюдава при деца. Както и при симптомите на обрив, моля информирайте Вашия лекар за всяка нежелана лекарствена реакция.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Viramune

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Viramune

- Активно вещество: невирапин. Всяка таблетка 200 mg невирапин.
- Други съставки:
 - микрокристална целулоза,
 - лактоза (като монохидрат),
 - повидон K25,
 - натриев нишестен глюколат,
 - колоиден силициев диоксид и
 - магнезиев стеарат.

Как изглежда Viramune и какво съдържа опаковката

Бели, овални, двойно изпъкнали таблетки. На едната страна е означен кода “54 193”, като цифрите „54“ и „193“ са разделени с единична делителна черта. На другата страна е изобразен символа на компанията. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката. Viramune таблетки се предлагат в блистери по 14, 60 или 120 таблетки в картонена опаковка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Viramune съществува и под формата на перорална суспензия.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

или

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Гърция

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Norway KS
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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Viramune 50 mg/5 ml перорална суспензия невирапин (nevirapine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viramune и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viramune
3. Как да приемате Viramune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viramune
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Viramune и за какво се използва

Viramune принадлежи към група лекарства, наречени антиретровирусни средства, които се използват при лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1).

Активното вещество на Вашето лекарство се нарича невирапин. Невирапин принадлежи към група лекарства за лечение на HIV, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Обратната транскриптаза е ензим, който е необходим на HIV за неговото размножаване. Невирапин потиска обратната транскриптаза. Потискайки обратната транскриптаза, Viramune подпомага контролирането на HIV-1 инфекцията.

Viramune е показан за лечение на заразени с HIV-1 възрастни, юноши, и деца на всяка възраст. Вие трябва да приемате Viramune заедно с други антиретровирусни средства. Вашият лекар ще препоръча най-подходящите лекарства за Вас.

Ако Viramune е предписан на Вашето дете, моля обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка се отнася за Вашето дете (в този случай имайте предвид “Вашето дете” вместо “Вие”).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viramune

Не приемайте Viramune

- ако сте алергични към невирапин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте приемали Viramune преди и се е наложило да спрете лечението, тъй като сте получили:
 - тежък обрив по кожата
 - обрив по кожата с други симптоми като например:
 - повишена температура
 - поява на мехури

- язви в устата
 - възпаление на очите
 - подуване на лицето
 - общо подуване
 - задух
 - болки в мускулите или ставите
 - чувство на общо неразположение
 - болка в корема
 - реакции на свръхчувствителност (алергични реакции)
 - възпаление на черния дроб (хепатит)
- ако имате тежко чернодробно заболяване
 - ако преди сте спрели лечението с Viramune поради промени в функцията на черния дроб
 - ако приемате продукт, съдържащ билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Тази билка може да попречи на нормалното действие на Viramune.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viramune.

Много е важно през първите 18 седмици от лечението с Viramune Вие и Вашия лекар внимателно да следите за признаци на чернодробни или кожни реакции. Те могат да се превърнат в тежки и дори животозастрашаващи. Вие сте изложени на повишен риск от възникване на такива реакции през първите 6 седмици от лечението.

Ако при Вас се появи тежък обрив или реакция на свръхчувствителност (алергични реакции, които могат да се проявят под формата на обрив), придружен с други нежелани лекарствени реакции, като

- повишена температура,
- поява на мехури,
- язви в устата,
- възпаление на очите,
- подуване на лицето,
- общо подуване,
- задух,
- болки в мускулите или ставите,
- чувство на общо неразположение,
- или болка в корема

ТРЯБВА ДА ПРЕКРАТИТЕ ПРИЕМА НА Viramune И ДА СЕ СВЪРЖЕТЕ НЕЗАБАВНО с Вашия лекар, тъй като подобни реакции могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до смърт.

Ако при Вас някога се появят само леки симптоми на обрив, без други реакции, моля информирайте незабавно Вашия лекар, който ще Ви посъветва дали да прекратите лечението с Viramune.

Ако получите симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, като

- загуба на апетит,
- гадене,
- повръщане,
- пожълтяване на кожата (жълтеница),
- болка в корема

трябва да прекратите приема на Viramune и незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Ако развиете тежки чернодробни, кожни реакции или реакции на свръхчувствителност, по време на лечението с Viramune, НИКОГА НЕ ПРИЕМАЙТЕ Viramune отново, без да се консултирате с Вашия лекар.

Трябва да приемате дозата Viramune, както е предписано от Вашият лекар. Това е особено важно през първите 14 дни от лечението (за повече информация, вижте точка “Как да приемате Viramune”)

Следните пациенти са изложени на по-голям риск от възникване на чернодробни нежелани реакции:

- жени
- инфектирани с хепатит В или С,
- отклонения в показатели на функционалните чернодробни тестове,
- пациенти, които не са лекувани досега, с по-голям брой CD4 клетки при започване на лечението с Viramune (при жени над 250 клетки/mm³, при мъже над 400 клетки/mm³)
- лекувани преди това пациенти с установим HIV-1 вирусен товар в плазмата и по-високи нива на CD4 клетките в момента на започване на терапията с Viramune (жени с повече от 250 клетки/mm³, мъже с повече от 400 клетки/mm³).

Скоро след започване на анти-HIV лечението при някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция (болести, свързани със СПИН) могат да възникнат признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрения имунен отговор на тялото, което му позволява да се бори с инфекциите, които може да са присъствали без явни симптоми. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, информирайте незабавно Вашия лекар.

Освен опортюнистичните инфекции, след началото на приема на лекарства за лечение на ХИВ могат да възникнат и автоимунни заболявания (състояния, при които имунната система атакува здравата тъкан в организма). Автоимунните заболявания могат да възникнат месеци след започване на лечението. Ако при Вас възникнат симптоми на инфекция или други симптоми, като започваща от ръцете и краката, и преминаваща към трупна мускулна слабост, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля, незабавно информирайте Вашия лекар за започване на необходимото лечение.

При пациентите, прилагачи комбинирано антиретровирусно лечение, може да се наблюдават промени в разпределението на мазнините в тялото. Информирайте Вашия лекар, ако забележите промени в разпределението на телесните мазнини (вижте точка 4 “*Възможни нежелани реакции*”).

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради липса на приток на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силното отслабване на имунната система и по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате едновременно невирапин и зидовудин, може да се наложи лекарят да изследва белите Ви кръвни клетки. Не приемайте Viramune след контакт със заразен с HIV, освен ако при Вас е установено наличието на HIV и Вашият лекар Ви е казал да го правите.

Преднизон не трябва да се използва за лечение на обрив, причинен вследствие употребата на Viramune.

Ако приемате перорални контрацептиви (напр. „хапче“) или сте възприели друг хормоно-зависим метод за контролиране на бременността по време на лечението с Viramune, в допълнение трябва да използвате бариерна контрацепция (напр. презерватив) за предпазване от бременност и по-нататъшно предаване на HIV.

Ако провеждате пост-менопаузална терапия с хормони, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако приемате или Ви е предписан рифампицин за лечение на туберкулоза, моля информирайте Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Деца и юноши

Vigamune перорална суспензия може да бъде приеман от деца във всички възрастови групи.

Винаги следвайте точните указания, дадени Ви от лекаря на Вашето дете.

Vigamune съществува и под формата на таблетки. Vigamune таблетки могат да бъдат приемани от:

- деца на 16 години или по-големи
- деца под 16 години, които:
 - тежат 50 kg или повече
 - или имат телесна повърхност над 1,25 квадратни метра.

Други лекарства и Vigamune

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Уведомете Вашия лекар, относно всички лекарства, които приемате, преди да започнете да приемате Vigamune. Може да е необходимо Вашият лекар да проследи дали другите лекарства продължават да действат и да коригира дозата.

Внимателно прочетете листовките на другите лекарствени продукти за лечение на HIV, които приемате в комбинация с Vigamune.

Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, лекарство за лечение на депресия)
- рифампицин (лекарство за лечение на туберкулоза)
- рифабутин (лекарство за лечение на туберкулоза)
- макролиди, напр. кларитромицин (лекарство за лечение на бактериални инфекции)
- флуконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- кетоконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- итраконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- метадон (лекарство, използвано за лечение на зависимост към опиати)
- варфарин (лекарство за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци)
- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки)
- атазанавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- лопинавир/ритонавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- фосампренавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- ефавиренц (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- етравирин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- рилпивирин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- зидовудин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- елвитегравир/кобицистат (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)

Вашият лекар ще проследи внимателно ефекта на Vigamune и всяко едно от тези лекарства, в случай че ги приемате едновременно.

Ако сте подложени на бъбречна диализа, Вашият лекар може да коригира дозата на Vigamune. Това се налага, тъй като Vigamune може да бъде частично отстранен от кръвта чрез диализа.

Vigamune с храна и напитки

Няма ограничения за употреба на Vigamune с храна и напитки.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Докато примате Viramune може да изпитате умора. Проявявайте повишено внимание, когато извършвате дейности като шофиране, работа с инструменти или машини. Ако усетите умора трябва да избягвате потенциално опасни дейности, като шофиране или употреба на инструменти или машини.

Viramune съдържа захароза, сорбитол, метил парахидроксибензоат, пропилен парахидроксибензоат и натрий

Viramune перорална суспензия съдържа 150 mg захароза в 1 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да приемете това лекарство. Може да увреди зъбите.

Viramune перорална суспензия съдържа 162 mg сорбитол в 1 ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че Ви е или Вашето дете имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар преди Ви е или Вашето дете да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

Viramune перорална суспензия съдържа метил парахидроксибензоат и пропилен парахидроксибензоат. Тези съставки могат да причинят алергична реакция през цялото време.

Viramune перорална суспензия съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Viramune

Ви не трябва да приемате Viramune самостоятелно. Трябва да го приемате с най-малко два други антиретровирусни лекарствени продукта. Вашият лекар ще Ви препоръча най-подходящите лекарства за Вас.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза за всички възрастни е еднаква (20 ml).

Лекарят на Вашето дете ще изчисли дозата за детето Ви. Изчислението ще включва възрастта и теллото на детето Ви, или телесната му повърхност. Уверете се, че лекарят ясно Ви е казал каква доза трябва да давате на Вашето дете.

За възрастни

Дозата за възрастни е 20 ml (200 mg) веднъж дневно през първите 14 дни на лечение (период на натоварване). След 14 дни обичайната доза е 20 ml (200 mg) два пъти дневно.

Много важно е да приемате само 20 ml Viramune веднъж дневно за първите 14 дни (период на натоварване). Ако имате някакъв обрив през този период, свържете се с Вашия лекар и не увеличавайте дозата.

Viramune се предлага още под формата на 200 mg таблетки за възрастни (16 и повече години).

За деца

Дозата за деца е 4 mg/kg телесно тегло или 150 mg/m² телесна повърхност, веднъж дневно през първите 14 дни на лечение (период на натоварване). След това Вашето дете ще премине към схема на приложение с прием два пъти дневно и лекарят на Вашето дете ще определи подходящата доза в зависимост от телесното тегло на Вашето дете или неговата телесна повърхност.

Много важно е Вашето дете да приема Viramune веднъж дневно за първите 14 дни (период на натоварване). Ако Вашето дете има някакъв обрив през този период, свържете се с лекаря на Вашето дете и не увеличавайте дозата.

Viramune се предлага още под формата на 200 mg таблетки за по-големи деца, особено подрастващи с тегло 50 kg и повече или чиято телесна повърхност е повече от 1,25 m². Лекарят на Вашето дете ще Ви информира точно за необходимата доза за Вашето дете. Лекарят на Вашето дете ще продължи да измерва теглото или телесната повърхност на Вашето дете, за да осигури правилната доза.

Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Viramune перорална суспензия трябва да се разклати внимателно преди приложение. Измервайте точната доза с помощта на мерителна спринцовка.

Ако сте възрастен и решите да използвате друг мерителен съд (например мерителна чашка или лъжичка за по-големи дози), уверете се, че приемате цялата доза. Това е необходимо, тъй като известно количество от Viramune може да остане в мерителна чашка или лъжичка. За да го направите, изплакнете използвания съд старателно с вода и изпийте водата.

Спринцовката за перорални форми и дозиращата чашка не се доставят с Viramune перорална суспензия. Попитайте Вашия фармацевт за спринцовка или чашка, ако нямате такава.

Доказано е, че 14-дневния период на натоварване намалява риска от поява на кожни обриви.

Тъй като Viramune трябва винаги да се прилага в комбинация с други HIV антиретровирусни лекарства, Вие трябва да следвате внимателно указанията за другите Ваши лекарства. Те са предоставени в приложените листовки на тези лекарства.

Вие трябва да продължите да приемате Viramune толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.

Както е обяснено в “Предупреждения и предпазни мерки”, Вашият лекар ще проследи чернодробната функция или евентуално възникнали нежелани лекарствени реакции, такива като обрив. В зависимост от резултатите, Вашият лекар ще прецени прекъсването или спирането на лечението с Viramune. След това Вашият лекар може да назначи повторно приложение при по-ниска дозировка.

Viramune перорална суспензия е под формата на течна суспензия и трябва да се приема само през устата. Разклатете внимателно бутилката, преди да приемете Вашето лекарство.

Ако сте приели повече от необходимата доза Viramune

Не приемайте по-голяма доза Viramune от тази, предписана от Вашия лекар и описана в приложената листовката. Засега липсва достатъчно информация за ефектите от предозиране на Viramune. Консултирайте се с Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимата доза Viramune.

Ако сте пропуснали да приемете Viramune

Постарайте се да не пропускате доза. Ако се сетите, че сте пропуснали доза в рамките на 8 часа, след като е трябвало да бъде приета, вземете пропуснатата доза, колкото е възможно по-скоро. Ако са минали повече от 8 часа, след като е трябвало да бъде приета, вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Viramune

Приемът на всички дози в посоченото време:

- значително повишава ефективността на комбинацията от антиретровирусни лекарства
- намалява възможността HIV инфекцията Ви да стане резистентна към Вашите антиретровирусни лекарства.

Важно е да продължавате да приемате Viramune по правилен начин, както е описано по-горе, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да спрете.

Ако сте спрели приема на Viramune за повече от 7 дни, Вашият лекар ще Ви инструктира да започнете отново с начален 14-дневен период на натоварване (описан по-горе) преди да се върнете към дозировка два пъти дневно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както е отбелязано в “Предупреждения и предпазни мерки”, най-важните нежелани лекарствени реакции на Viramune са тежки и животозастрашаващи кожни реакции и тежко чернодробно увреждане. Тези реакции се проявяват главно през първите 18 седмици от лечението с Viramune. Поради това е необходимо внимателно проследяване от Вашия лекар през този важен период.

Ако някога забележите каквито и да е симптоми на обрив, информирайте незабавно Вашия лекар.

При поява на обрив, той обикновено е лек до умерено тежък. При някои пациенти, обаче, обривът, който се проявява като мехури по кожата, може да бъде тежък или животозастрашаващ (синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза), като са наблюдавани смъртни случаи. Повечето от случаите на тежък и лек/умерен обрив се появяват през първите шест седмици от лечението.

Ако се появи обрив и той е съпътстван от гадене, трябва да спрете лечението и да посетите незабавно Вашия лекар. Обръщайте специално внимание на всички обриви, които се появяват при Вашето дете. Въпреки, че могат да изглеждат безобидни (например обриви, причинени от пелени), те може да са обриви, причинени от Viramune. Ако имате съмнения, попитайте лекаря на Вашето дете.

Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност (алергични реакции). Тези реакции могат да се появят под формата на анафилаксия (тежка форма на алергична реакция) със симптоми като:

- обрив
- подуване на лицето
- затруднено дишане (бронхиален спазъм)
- анафилактичен шок

Реакциите на свръхчувствителност може да се появят също и като обрив, придружен от други нежелани лекарствени реакции като:

- повишена температура
- мехури по кожата
- язви в устата
- възпаление на очите
- подуване на лицето

- общо подуване
- задух
- болки в мускулите или ставите
- намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения)
- чувство на общо неразположение
- тежки чернодробни или бъбречни проблеми (чернодробна или бъбречна недостатъчност).

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите обрив и някоя от изброените реакции на свръхчувствителност (алергична реакция). Подобни реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

При употреба на Viramune са съобщени нарушения в чернодробната функция. Това включва някои случаи на възпаление на черния дроб (хепатит), което може да бъде внезапно и тежко, (фулминантен хепатит) и чернодробна недостатъчност, които могат да бъдат със смъртен изход.

Трябва да кажете на Вашия лекар в случай, че имате който и да е от следните клинични симптоми на чернодробно увреждане:

- загуба на апетит
- гадене
- повръщане
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- коремна болка.

Нежеланите реакции, описани по-долу са наблюдавани при пациенти, приемащи Viramune:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- обрив

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения)
- алергични реакции (свръхчувствителност)
- главоболие
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- стомашно разстройство (диария)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- чувство на умора
- повишена температура
- отклонения в показателите на функционалните чернодробни тестове

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергична реакция, характеризираща се с обрив, подуване на лицето, затруднено дишане (бронхиален спазъм) или анафилактичен шок
- намален брой на червените кръвни клетки (анемия)
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- тежки и животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- копривна треска (уртикария)
- натрупване на течност под кожата (ангионевротичен едем)
- ставни болки (артралгия)
- мускулни болки (миалгия)
- понижени нива на фосфор в кръвта
- повишено кръвно налягане

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- внезапно и тежко възпаление на черния дроб (фулминантен хепатит)
- лекарствена реакция със системни симптоми (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми)

Съобщават се също следните реакции при едновременна употреба на Viramune перорална суспензия с други антиретровирусни агенти:

- намален брой на червените кръвни клетки или тромбоцитите
- възпаление на панкреаса
- намаляване или нарушаване на чувствителността на кожата.

Тези реакции обичайно се свързват с антиретровирусните агенти и се очаква да се появят и при употребата на Viramune в комбинация с другите лекарствени продукти. Малко вероятно е, обаче, те да се дължат на лечението с Viramune.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Може да се наблюдава намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения), което е по-често срещано при деца. Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), което може да е свързано с лечението с невирапин, също по-често се наблюдава при деца. Както и при симптомите на обрив, моля информирайте Вашия лекар за всяка нежелана лекарствена реакция.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Viramune

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Viramune перорална суспензия трябва да бъде използван в рамките на 6 месеца след отваряне на бутилката.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Viramune

- Активно вещество: невирапин. Всеки 5 милилитра съдържат 50 mg от активното вещество невирапин (като хемихидрат).
- Други съставки:
 - карбомер,
 - метил парахидроксибензоат,
 - пропил парахидроксибензоат,
 - сорбитол,
 - захароза,
 - полисорбат 80,

- натриев хидроксид и
- пречистена вода.

Как изглежда Viramune и какво съдържа опаковката

Viramune перорална суспензия е бяла до почти бяла на цвят хомогенна суспензия.

Viramune перорална суспензия се предлага в пластмасови бутилки със суспензия за перорално приложение, 240 ml суспензия в бутилка.

Viramune се предлага и под формата на таблетки 200 mg за по-големи деца и възрастни.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Norway KS
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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване невирапин (nevirapine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viramune и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viramune
3. Как да приемате Viramune
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viramune
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Viramune и за какво се използва

Viramune принадлежи към група лекарства, наречени антиретровирусни средства, които се използват при лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1).

Активното вещество на Вашето лекарство се нарича невирапин. Невирапин принадлежи към група лекарства за лечение на HIV, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Обратната транскриптаза е ензим, който е необходим на HIV за неговото размножаване. Невирапин потиска обратната транскриптаза. Потискайки обратната транскриптаза, Viramune подпомага контролирането на HIV-1 инфекцията.

Viramune е показан за лечение на заразени с HIV-1 възрастни, юноши, и деца на възраст три и повече години, които могат да преглъщат таблетки.

Вие трябва да приемате Viramune заедно с други антиретровирусни средства. Вашият лекар ще препоръча най-подходящите лекарства за Вас.

Viramune таблетки с удължено освобождаване трябва да се използват само след двуседмично лечение с друга форма на Viramune (таблетки с незабавно освобождаване или перорална суспензия), освен ако вече не използвате Viramune и сте преминали на таблетките с удължено освобождаване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viramune

Не приемайте Viramune

- ако сте алергични към невирапин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте приемали Viramune преди и се е наложило да спрете лечението, тъй като сте получили:
 - тежък обрив по кожата
 - обрив по кожата с други симптоми като например:
 - повишена температура

- поява на мехури
- язви в устата
- възпаление на очите
- подуване на лицето
- общо подуване
- задух
- болки в мускулите или ставите
- чувство на общо неразположение
- болка в корема
- реакции на свръчувствителност (алергични реакции)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако преди сте спрели лечението с Viramune поради промяна във функцията на черния дроб
- ако приемате продукт, съдържащ билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Тази билка може да попречи на нормалното действие на Viramune.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viramune.

Много е важно през първите 18 седмици от лечението с Viramune Вие и Вашия лекар внимателно да следите за признаци на чернодробни или кожни реакции. Те могат да се превърнат в тежки и дори животозастрашаващи. Вие сте изложени на повишен риск от възникване на такива реакции през първите 6 седмици от лечението.

Ако при Вас се появи тежък обрив или реакция на свръхчувствителност (алергични реакции, които могат да се проявят под формата на обрив), придружен с други нежелани лекарствени реакции, като

- повишена температура,
- поява на мехури,
- язви в устата,
- възпаление на очите,
- подуване на лицето,
- общо подуване,
- задух,
- болки в мускулите или ставите,
- чувство на общо неразположение,
- или болка в корема

ТРЯБВА ДА ПРЕКРАТИТЕ ПРИЕМА НА VIRAMUNE И ДА СЕ СВЪРЖЕТЕ НЕЗАБАВНО с Вашия лекар, тъй като подобни реакции могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до смърт.

Ако при Вас някога се появят само леки симптоми на обрив, без други реакции, моля информирайте незабавно Вашия лекар, който ще Ви посъветва дали да прекратите лечението с Viramune.

Ако получите симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб, като

- загуба на апетит,
- гадене,
- повръщане,
- пожълтяване на кожата (жълтеница),
- болка в корема

трябва да прекратите приема на Viramune и незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Ако развиете тежки чернодробни, кожни реакции или реакции на свръхчувствителност, по време на лечението с Viramune, НИКОГА НЕ ПРИЕМАЙТЕ VIRAMUNE отново, без да се консултирате с Вашия лекар.

Трябва да приемате дозата Viramune, както е предписано от Вашият лекар. Това е особено важно през първите 14 дни от лечението (за повече информация, вижте точка “Как да приемате Viramune”).

Следните пациенти са изложени на по-голям риск от възникване на чернодробни нежелани реакции:

- жени
- инфектирани с хепатит В или С,
- отклонения в показатели на функционалните чернодробни тестове,
- нелекувани до момента пациенти с по-голям брой CD4 клетките при започване на лечението с Viramune (при жени над 250 клетки/mm³, при мъже над 400 клетки/mm³)
- пациенти, които вече са били лекувани, и които са с установим HIV-1 вирусен товар в плазмата, както и по-високи нива на CD4 клетките в началото на лечението с Viramune (жени с повече от 250 клетки/mm³, мъже с повече от 400 клетки/mm³).

Скоро след започване на анти-HIV лечението при някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция (болести, свързани със СПИН) могат да възникнат признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрения имунен отговор на тялото, което му позволява да се бори с инфекциите, които може да са присъствали без явни симптоми. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, информирайте незабавно Вашия лекар.

Освен опортюнистичните инфекции, след началото на приема на лекарства за лечение на ХИВ могат да възникнат и автоимунни заболявания (състояния, при които имунната система атакува здравата тъкан в организма). Автоимунните заболявания могат да възникнат месеци след

започване на лечението. Ако при Вас възникнат симптоми на инфекция или други симптоми, като започваща от ръцете и краката, и преминаваща към трупа мускулна слабост, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля, незабавно информирайте Вашия лекар за започване на необходимото лечение.

При пациентите, прилагащи комбинирано антиретровирусно лечение, може да се наблюдават промени в разпределението на мазнините в тялото. Информирайте Вашия лекар, ако забележите промени в разпределението на телесните мазнини (вижте точка 4 “*Възможни нежелани реакции*”).

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради липса на приток на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силното отслабване на имунната система и по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Моля, информирайте Вашия лекар ако приемате едновременно невирапин и зидовудин, може да се наложи лекарят да изследва белите Ви кръвни клетки. Не приемайте Viramune след контакт със заразен с HIV, освен ако при Вас е установено наличието на HIV и Вашият лекар Ви е казал да го правите.

Преднизон не трябва да се използва за лечение на обрив, причинен вследствие употребата на Viramune.

Ако приемате перорални контрацептиви (напр. „хапче“) или сте възприели друг хормоно-зависим метод за контролиране на бременността по време на лечението с Viramune, в допълнение трябва да използвате бариерна контрацепция (напр. презерватив) за предпазване от бременност и по-нататъшно предаване на HIV.

Ако провеждате пост-менопаузална терапия с хормони, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако приемате или Ви е предписан рифампицин за лечение на туберкулоза, моля информирайте Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Viramune таблетки с удължено освобождаване или части от таблетките понякога може да преминат през храносмилателния тракт и да се видят в изпражненията (фецеса). Те могат да изглеждат като цели таблетки, но не е установено, че повлияват ефикасността на невирапин.

Деца и юноши

Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване могат да бъдат приемани от деца ако те:

- са ≥ 8 години и тежат 43,8 kg или повече
- са над 3- и под 8 години и тежат 25 kg или повече
- имат телесна повърхност 1,17 квадратни сантиметра или повече.

За по-малките деца се предлага перорална суспензия – течна форма.

Други лекарства и Viramune

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Уведомете Вашия лекар, относно всички лекарства, които приемате, преди да започнете да приемате Viramune. Може да е необходимо Вашият лекар да проследи дали другите лекарства продължават да действат и да коригира дозата. Внимателно прочетете листовките на другите лекарствена за лечение на HIV, които приемате в комбинация с Viramune.

Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали;

- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, лекарство за лечение на депресия)
- рифампицин (лекарство за лечение на туберкулоза)
- рифабутин (лекарство за лечение на туберкулоза)
- макролиди, напр. кларитромицин (лекарство за лечение на бактериални инфекции)
- флуконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- кетоконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- итраконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции)
- метадон (лекарство, използвано за лечение на зависимост към опиати)
- варфарин (лекарство за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци)
- хормонални контрацептиви (например противозачатъчни таблетки)
- атазанавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- лопинавир/ритонавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- фосампренавир (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- ефавиренц (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- етравирин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- рилпивирин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- зидовудин (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)
- елвитегравир/кобицистат (друго лекарство за лечение на HIV инфекция)

Вашият лекар ще проследи внимателно ефекта на Viramune и всяко едно от тези лекарства, в случай че ги приемате едновременно.

Viramune с храна и напитки

Няма ограничения за употреба на Viramune с храна и напитки.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Възможно е да изпитвате умора, когато приемате Viramune. Бъдете с повишено внимание, когато сте заети с дейности като шофиране или работа с инструменти и машини. Ако усетите умора, трябва да избягвате дейности с потенциален риск, като шофиране или работа с инструменти и машини.

Viramune съдържа лактоза.

Viramune таблетки с удължено освобождаване съдържа лактоза (млечна захар).

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Viramune

Вие не трябва да приемате Viramune самостоятелно. Трябва да го приемате с най-малко два други антиретровирусни лекарствени продукта. Вашият лекар ще Ви препоръча най-подходящите лекарства за Вас.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка:

Възрастни:

През първите 14 дни от лечението („въвеждащ” период) дозата е една таблетка Viramune 200 mg дневно. За този период се предлага специална опаковка Viramune 200 mg таблетки за начало на лечението. След 14 дни обикновената доза е 400 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно.

Много важно е да приемате само една таблетка Viramune веднъж дневно за първите 14 дни (период на въвеждане). Ако имате някакъв обрив през този период, не започвайте лечение с Viramune таблетки с удължено освобождаване, а се консултирайте с Вашия лекар.

Доказано е, че 14-дневния период на въвеждане намалява риска от поява на кожни обриви.

Пациентите, които вече са на лечение с таблетки с незабавно освобождаване или перорална суспензия, могат да преминат на таблетки с удължено освобождаване без въвеждащ период.

Тъй като Viramune трябва винаги да се прилага в комбинация с други HIV антиретровирусни лекарства, Вие трябва да следвате внимателно указанията за другите Ваши лекарства. Те са предоставени в приложените листовки на тези лекарства.

Viramune също така се предлага във форма на перорална суспензия (за всички групи според възрастта, теглото и телесната повърхност).

Вие трябва да продължите да приемате Viramune толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.

Както е обяснено в “Предупреждения и предпазни мерки”, Вашият лекар ще проследи чернодробната функция или евентуално възникнали нежелани лекарствени реакции, такива като обрив. В зависимост от резултатите, Вашият лекар ще прецени прекъсването или спирането на лечението Ви с Viramune. След това Вашият лекар може да назначи повторно приложение при по-ниска дозировка.

Ако имате бъбречно или чернодробно увреждане, независимо в каква степен, моля използвайте само Viramune таблетки от 200mg или Viramune 50 mg/5ml перорална суспензия.

Приемайте таблетките Viramune с удължено освобождаване само през устата. Не дъвчете Вашите таблетки с удължено освобождаване. Можете на приемате Viramune със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Viramune:

Не приемайте по-голяма доза Viramune от тази, предписана от Вашия лекар и описана в приложената листовката. За сега липсва достатъчно информация за ефектите от предозиране на Viramune. Консултирайте се с Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимата доза Viramune.

Ако сте пропуснали да приемете Viramune

Постарайте се да не пропускате доза. Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 12 часа, след като е трябвало да бъде приета, вземете пропуснатата доза колкото е възможно по-скоро. Ако са минали повече от 12 часа, след като е трябвало да бъде приета, вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Viramune

Приемът на всички дози в посоченото време:

- значително повишава ефективността на комбинацията от антиретровирусни лекарства
- намалява възможността HIV инфекцията Ви да стане резистентна към Вашите антиретровирусни лекарства.

Важно е да продължавате да приемате Viramune по правилен начин, както е описано по-горе, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да спрете.

Ако сте спрели приема на Viramune за повече от 7 дни, Вашият лекар ще Ви инструктира да започнете отново с начален 14-дневен период на натоварване с Viramune таблетки (описан по-горе) преди да се върнете към дозировка веднъж дневно с Viramune таблетки с удължено освобождаване.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както е отбелязано в “Предупреждения и предпазни мерки”, най-важните нежелани лекарствени реакции на Viramune са тежки и животозастрашаващи кожни реакции и тежко чернодробно увреждане. Тези реакции се проявяват главно през първите 18 седмици от лечението с Viramune. Поради това е необходимо внимателно проследяване от Вашия лекар през този важен период.

Ако някога забележите каквито и да е симптоми на обрив, информирайте незабавно Вашия лекар.

При поява на обрив, той обикновено е лек до умерено тежък. При някои пациенти, обаче, обривът, който се проявява като мехури по кожата, може да бъде тежък или животозастрашаващ (синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза), като са наблюдавани смъртни случаи. Повечето от случаите на тежък и лек/умерен обрив се появяват през първите шест седмици от лечението.

Ако се появи обрив и той е съпътстван от гадене, трябва да спрете лечението и да посетите незабавно Вашия лекар.

Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност (алергични реакции). Тези реакции могат да се появят под формата на анафилаксия (тежка форма на алергична реакция) със симптоми като:

- обрив
- подуване на лицето
- затруднено дишане (бронхиален спазъм)
- анафилактичен шок

Реакциите на свръхчувствителност може да се появят също и като обрив, придружен от други нежелани лекарствени реакции като:

- повишена температура
- мехури по кожата
- язви в устата
- възпаление на очите
- подуване на лицето
- общо подуване
- задух
- болки в мускулите или ставите

- намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения)
- чувство на общо неразположение
- тежки чернодробни или бъбречни проблеми (чернодробна или бъбречна недостатъчност).

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите обрив и някоя от изброените реакции на свръхчувствителност (алергична реакция). Подобни реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

При употреба на Viramune са съобщени нарушения в чернодробната функция Това включва някои случаи на възпаление на черния дроб (хепатит), което може да бъде внезапно и тежко, (фулминантен хепатит) и чернодробна недостатъчност, които могат да бъдат със смъртен изход.

Трябва да кажете на Вашия лекар в случай, че имате който и да е от следните клинични симптоми на чернодробно увреждане:

- загуба на апетит
- гадене
- повръщане
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- коремна болка .

Нежеланите реакции, описани по-долу са наблюдавани при пациенти, приемащи Viramune 200 mg по време на 14-дневния въвеждащ период:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- обрив
- повишена температура
- главоболие
- коремна болка
- гадене
- кашави изпражнения (диария)
- чувство на умора

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергични реакции (свръхчувствителност)
- алергична реакция, характеризираща се с обрив, подуване на лицето, затруднено дишане (бронхиален спазъм) или анафилактичен шок
- лекарствена реакция, вследствие употребата на лекарството, със системни симптоми (лекарствена реакция, вследствие употребата на лекарството, с еозинофилия и системни симптоми)
- внезапно и тежко възпаление на черния дроб (фулминантен хепатит)
- тежки и животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- копривна треска (уртикария)
- натрупване на течност под кожата (ангионевротичен едем)
- повръщане
- мускулни болки (миалгия)
- ставни болки (артралгия)
- намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели
- понижени нива на фосфор в кръвта
- повишено кръвно налягане

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- възпаление на черния дроб (хепатит)
- намален брой на червените кръвни клетки (анемия)

Нежеланите реакции, описани по-долу са описани при пациенти, приемали Viramune таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно по време на поддържащата фаза:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- обрив
- главоболие
- коремни болки
- гадене
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- умора
- отклонения във функционалните чернодробни показатели
- повишена температура
- повръщане
- кашави изпражнения (диария)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергични реакции (свръхчувствителност)
- алергична реакция, характеризираща се с обрив, подуване на лицето, затруднено дишане (бронхиален спазъм) или анафилактичен шок
- лекарствена реакция, вследствие употребата на лекарството, със системни симптоми (лекарствена реакция, вследствие употребата на лекарството, с еозинофилия и системни симптоми)
- внезапно и тежко възпаление на черния дроб (фулминантен хепатит)
- тежки и животозастрашаващи кожни обриви (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза)
- намален брой на червените кръвни клетки (анемия)
- намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения)
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- копривна треска (уртикария)
- натрупване на течност под кожата (ангионевротичен едем)
- мускулни болки (миалгия)
- ставни болки (артралгия)
- понижени нива на фосфор в кръвта
- повишено кръвно налягане

Съобщават се също следните реакции при едновременна употреба на Viramune с други антиретровирусни агенти:

- намален брой на червените кръвни клетки или тромбоцитите
- възпаление на панкреаса
- намаляване или нарушаване на чувствителността на кожата.

Тези реакции обичайно се свързват с антиретровирусните агенти и се очаква да се появят и при употребата на Viramune в комбинация с другите лекарствени продукти. Малко вероятно е, обаче, те да се дължат на лечението с Viramune.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Може да се наблюдава намален брой на белите кръвни клетки (гранулоцитопения), което е по-често срещано при деца. Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), което може да е свързано с лечението с невирапин, също по-често се наблюдава при деца. Както и при симптомите на обрив, моля информирайте Вашия лекар за всяка нежелана лекарствена реакция.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Viramune

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Viramune трябва да се използва в рамките на 2 месеца след отварянето на бутилката.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Viramune

- Активно вещество: невирапин. Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg невирапин.
- Други съставки: лактоза (като монохидрат), хипромелоза, железен оксид жълт и магнезиев стеарат.

Как изглежда Viramune и какво съдържа опаковката

Жълти, овални и двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване. Таблетките са приблизително 9,3 x 19,1 mm, от едната страна с вдлъбнат релеф е означено V04, а от другата страна е изобразен символа на компанията. Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване се предлагат в блистери с 30 или 90 таблетки с удължено освобождаване в кутия. Също така, Viramune 400 mg таблетки с удължено освобождаване се предлага в бутилки с 30 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Viramune съществува и под формата на перорална суспензия или таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 Norway KS
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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.