

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viramune 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg (bezvodý).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 318 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, oválné, bikonvexní tablety. Na jedné straně je vyryto označení „54 193“ s půlicí rýhou oddělující označení „54“ a „193“. Opačná strana je označena logem firmy. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Viramune je indikováno v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých, dospívajících a dětí jakéhokoli věku infikovaných virem HIV-1 (viz bod 4.2).

Většina zkušeností s podáváním Viramune je v kombinaci s nukleozidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Výběr následné terapie po Viramune by měl být na základě klinické zkušenosti a testů rezistence (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Viramune má být podáváno lékaři se zkušenostmi v léčbě HIV infekce.

Dávkování

Pacienti ve věku 16 let a starší

Doporučená dávka přípravku Viramune je jedna 200 mg tableta denně po dobu prvních 14 dní (toto úvodní dávkování by mělo být dodrženo, protože bylo prokázáno, že snižuje frekvenci výskytu kožní vyrážky), následovaná dávkou jedna 200 mg tableta dvakrát denně v kombinaci s nejméně dvěma dalšími antiretrovirovými přípravky.

Pokud si pacient uvědomí, že zapomněl užít dávku do 8 hodin od doby, kdy měla být dávka užita, měl by tuto dávku užít co nejdříve. Jestliže již uplynulo více než 8 hodin, pacient by měl užít až další dávku v obvyklou dobu užívání.

Případy, kdy je třeba upravit dávkování přípravku

Pacientům, u kterých se objevila kožní vyrážka během úvodní 14denní periody, by dávka 200 mg/den neměla být zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Výskyt ojedinělé vyrážky by měl být pozorně sledován (viz bod 4.4). Dávkovací režim 200 mg jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti, kteří přeruší užívání nevirapinu na více než 7 dní, by měli znovu začít s doporučeným dávkovacím režimem za užití úvodního dávkování po dobu 2 týdnů.

Vyskytují se projevy toxicity, které vyžadují přerušování užívání Viramune (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Podávání nevirapinu nebylo specificky studováno u pacientů starších 65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje léčbu dialýzou, se doporučuje podání dodatečné dávky 200 mg nevirapinu po každé dialýze. U pacientů s clearance kreatinu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování, viz bod 5.2.

Porucha funkce jater

Nevirapin nesmí být podáván u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C, viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Viramune 200 mg tablety, podávané dle výše uvedeného dávkovacího režimu, jsou vhodné pro větší děti, zejména pro dospívající mladší 16 let, s tělesnou hmotností více než 50 kg nebo jejichž povrch těla je více než $1,25 \text{ m}^2$ přepočtem podle Mostellera. Pro děti této věkové kategorie s tělesnou hmotností méně než 50 kg nebo povrchem těla méně než $1,25 \text{ m}^2$ je určena léková forma perorální suspenze, kterou je možno dávkovat podle tělesné hmotnosti nebo povrchu těla (viz Souhrn údajů o přípravku pro Viramune perorální suspenzi).

Použití u dětí mladších 3 let

U dětí mladších 3 let a pro všechny další věkové skupiny je k dispozici perorální suspenze s okamžitým uvolňováním (další informace naleznete v příslušném Souhrnu údajů o přípravku).

Způsob podání

Tablety by měly zapíjeny tekutinou bez rozdrčení a kousání. Přípravek Viramune může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Opakované podávání pacientům, u kterých došlo k trvalému ukončení léčby z důvodů vývoje těžké kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky, reakcemi hypersenzitivity nebo klinicky zjištěnou hepatitidou vyvolanou nevirapinem.

Pacienti se závažným jaterním poškozením (Child-Pugh C) nebo pacienti, u kterých před léčbou dosahují hodnoty AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT tj. <5násobek horní hranice laboratorní normy.

Opakované podávání pacientům, u kterých během léčby nevirapinem došlo k nárůstu hodnot AST nebo ALT na >5násobek horní hranice laboratorní normy a u kterých se projevil rychlý návrat abnormalit jaterních testů po opětovném zahájení léčby (viz bod 4.4).

Současné užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést k riziku snížení koncentrace nevirapinu v plazmě a ke snížení jeho klinických účinků (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Viramune by mělo být podáváno v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1).

Přípravek Viramune by neměl být užíván jako jediné aktivní antiretrovirotikum, neboť se ukázalo, že monoterapie jakýmkoli antiretrovirotikem vede k virové rezistenci.

Prvních 18 týdnů léčby nevirapinem je kritickým obdobím vyžadujícím pečlivé sledování pacienta k odhalení případných projevů závažných a život ohrožujících kožních reakcí (včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)) a závažné hepatitidy/jaterního selhání. Nejvyšší riziko výskytu jaterních a kožních reakcí je v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Avšak riziko výskytu jaterních příhod přetrvává i po tomto období a sledování pacientů by mělo pokračovat v častých intervalech. Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk (>250/mm³ u dospělých žen a >400/mm³ u dospělých mužů) na počátku léčby nevirapinem jsou spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích účinků, jestliže má pacient detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, tj. koncentraci >50 kopií/ml, při zahájení léčby nevirapinem. Protože byla pozorována závažná a život ohrožující hepatotoxicita v kontrolovaných a nekontrolovaných studiích převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší, neměla by být léčba nevirapinem zahájena u dospělých žen s počtem CD4+ buněk větším než 250 buněk/mm³ a u dospělých mužů s počtem CD4+ větším než 400 buněk/mm³, kteří mají detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, ledaže by přínos převážil riziko. V některých případech hepatální poškození postupovalo navzdory přerušení léčby. Pacienti se známkami nebo příznaky hepatitidy, závažné kožní reakce nebo reakcí hypersenzitivity musí přerušit léčbu nevirapinem a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Léčba nevirapinem nesmí být znovu zahájena po závažných hepatálních a kožních reakcích nebo reakcích hypersenzitivity (viz bod 4.3).

Kromě toho musí být přesně dodrženo dávkování, zvláště v úvodní 14denní periodě (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně fatálních případů, se objevily u pacientů léčených nevirapinem převážně během prvních 6 týdnů léčby. Patří mezi ně případy Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a reakce hypersenzitivity charakterizované vyrážkou, konstitučními nálezy a viscerálním postižením. Pacienti by měli být intenzivně sledováni během prvních 18 týdnů léčby. Pacienti by měli být pozorně sledováni při výskytu ojedinělé vyrážky. Léčba nevirapinem

musí být trvale přerušena u pacientů, u nichž došlo k rozvoji závažné kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky (jako horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost), včetně Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. Podávání nevirapinu musí být trvale přerušeno u pacientů s projevy hypersenzitivity (charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky plus viscerálním postižením jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce), viz bod 4.4.

Podávání nevirapinu ve vyšších než doporučených dávkách může zvýšit četnost a závažnost kožních reakcí, jako je Stevens–Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním přípravku Viramune.

Současné užívání prednisonu (40 mg/den po dobu prvních 14 dnů léčby přípravkem Viramune) neukázalo snížení výskytu vyrážky spojené s podáváním nevirapinu a může být spojováno se zvýšením výskytu a závažnosti vyrážky během prvních 6 týdnů léčby nevirapinem.

Byly identifikovány některé rizikové faktory vedoucí k rozvoji závažných kožních reakcí, které zahrnují nedodržení dávky při úvodním dávkování 200 mg denně a dlouhou dobu mezi počátkem příznaků a upozorněním lékaře. Bylo zjištěno, že ženy jsou vzhledem k rozvoji vyrážky rizikovější než muži, bez ohledu na to, zda jim nevirapin je či není v terapii podáván.

Pacienty je nutno informovat, že hlavním toxickým projevem nevirapinu je kožní vyrážka. Musí být poučeni, že je třeba ihned upozornit lékaře na výskyt jakékoli vyrážky a že všechny kožní vyrážky musí být lékaři bezodkladně hlášeny. Většina vyrážek spojená s podáváním nevirapinu se objevuje v prvních 6 týdnech léčby. Proto je v tomto období nutno u pacientů pečlivě kontrolovat výskyt kožních změn. Pacienti musí být informováni, že při výskytu jakékoli vyrážky během úvodní dvoutýdenní periody nesmí být následně dávka zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Dávkovací režim 200 mg jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti se závažnou vyrážkou nebo s vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky, jako je horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost, musí přerušit léčbu přípravkem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U těchto pacientů nesmí být léčba nevirapinem opět zahájena.

U pacientů s podezřením na rozvoj kožní vyrážky spojené s užíváním nevirapinu je třeba provést vyšetření jaterních funkcí. Pacientům se středním až závažným zvýšením hodnot (AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy) by mělo být podávání nevirapinu trvale ukončeno.

Jestliže se vyskytnou reakce hypersenzitivity, charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie, plus viscerální postižení jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce, musí být léčba nevirapinu trvale přerušena a nesmí být opět zahájena (viz bod 4.3).

Jaterní reakce

U pacientů léčených nevirapinem se může vyskytnout těžká, život ohrožující hepatotoxicita, včetně fulminantní fatální hepatitidy. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje bedlivé sledování. Nejvyšší riziko výskytu jaterních reakcí existuje v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Nicméně riziko trvá přes toto období a sledování pacientů je nutné v častých intervalech v průběhu další léčby.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním nevirapinu.

Zvýšené hodnoty AST nebo ALT na hodnoty $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy a/nebo současná infekce hepatitidy B a/nebo C při zahájení antiretrovirové léčby jsou obecně spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích reakcí v průběhu antiretrovirové léčby při režimech dávkování nevirapinu.

Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk jsou na začátku léčby nevirapinem u dosud neléčených pacientů spojeny se zvýšeným rizikem výskytu jaterních nežádoucích účinků. U žen je riziko výskytu symptomatických jaterních poruch často spojených s vyrážkou třikrát vyšší než u mužů (5,8 % proti 2,2 %). Dosud neléčení pacienti mužského i ženského pohlaví s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě s vyšším počtem CD4+ buněk na počátku léčby nevirapinem mají vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních poruch spojených s nevirapinem. Při retrospektivním posouzení převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší bylo nalezeno, že ženy s počtem CD4+ buněk >250 buněk/mm³ měly 12x vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních nežádoucích účinků. ve srovnání s ženami s počtem CD4+ buněk <250 buněk/mm³ (11,0 % proti 0,9 %). Zvýšené riziko bylo pozorováno u mužů s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě a s počtem CD4+ buněk >400 buněk/mm³ (6,3 % proti 1,2 % u mužů s počtem CD4+ buněk <400 buněk/mm³). Toto zvýšené riziko toxicity na základě hodnoty počtu CD4+ buněk nebylo zjištěno u pacientů s nedetekovatelnou (tj. <50 kopií/ml) plazmatickou virovou náloží.

Pacienti by měli být poučeni, že jaterní reakce jsou závažným toxickým projevem nevirapinu a vyžadují pečlivé sledování během prvních 18 týdnů léčby. Měli by být informováni, že při výskytu příznaků odpovídajících hepatitidě musí přerušit léčbu nevirapinem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, která by měla zahrnovat jaterní testy.

Monitorování jaterních funkcí

Před zahájením léčby nevirapinem je třeba vyšetřit laboratorní hodnoty, včetně jaterních testů, a poté je během léčby ve vhodných intervalech kontrolovat.

Při podávání nevirapinu byly zaznamenány abnormální jaterní testy, některé již v prvních týdnech terapie.

Často bývá popisováno asymptomatické zvýšení hodnot jaterních enzymů, ale není bezpodmínečnou kontraindikací podávání nevirapinu. Asymptomatické zvýšení GMT není kontraindikací v pokračování léčby.

Monitorování jaterních testů musí být prováděno každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, ve třetím měsíci a poté pravidelně. Kontrolu jaterních funkcí je třeba provést, pokud má pacient známky či příznaky odpovídající hepatitidě a/nebo hypersenzitivitě.

Pokud AST nebo ALT vzrostou před léčbou nebo v průběhu léčby na $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy, je třeba jaterní testy monitorovat častěji během pravidelných klinických kontrol. Nevirapin se nesmí podávat pacientům, u kterých je před léčbou AST nebo ALT >5 násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT <5 násobek horní hranice laboratorní normy (viz bod 4.3).

Lékaři i pacienti musí být opatrní ve vztahu k možným úvodním příznakům a projevům hepatitidy jako anorexie, nauzea, žloutenka, bilirubinurie, acholická stolice, hepatomegalie nebo citlivost jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti ihned vyhledat lékařskou pomoc v případě výskytu těchto příznaků.

Pokud v průběhu léčby hodnoty AST nebo ALT vzrostou na >5násobek horní hranice laboratorní normy, podávání nevirapinu je nutno okamžitě ukončit. Pokud AST a ALT poklesnou na základní hodnoty a pokud nemá pacient žádné klinické známky a příznaky hepatitidy, vyrážku, konstituční příznaky nebo jiné nálezy svědčící o orgánovém poškození, lze případně nevirapin podle individuální situace znovu začít podávat, a to v počáteční dávce 200 mg/den po dobu 14 dní, následované dávkou 400 mg denně. V těchto případech je nutné častější sledování jaterních funkcí. Pokud dojde k rychlému návratu jaterních abnormalit, je nutno nevirapin trvale vysadit.

Pokud dojde k vývoji klinické hepatitidy charakterizované anorexií, nauzeou, zvracením, žloutenkou A TAKÉ abnormálními laboratorními nálezy (jako jsou středně závažné nebo závažné abnormality jaterních testů (vyjma GMT), musí se nevirapin trvale vysadit. Viramune nesmí být znovu nasazeno pacientům, u kterých muselo být trvale vysazeno z důvodu vzniku klinické hepatitidy vyvolané nevirapinem.

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost přípravku Viramune nebyly stanoveny u pacientů s těžkými poruchami jater. Viramune je kontraindikováno u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pugh C, viz bod 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačují, že při podávání nevirapinu pacientům se středně závažnou jaterní dysfunkcí je nutná opatrnost (Child-Pugh B). u pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C a léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se rovněž podívejte do příslušných informací pro tyto léčivé přípravky.

Pacienti s již dříve existujícím poškozením jaterních funkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, trpí v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšeným výskytem abnormalit jaterních funkcí a měli by být kontrolováni dle standardní praxe. Pokud je u těchto pacientů zřejmé, že došlo ke zhoršení jaterního onemocnění, je nutno zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Další upozornění

Postexpoziční profylaxe: závažná hepatotoxicita, včetně selhání funkce jater vyžadující transplantaci, byla hlášena u jedinců bez infekce HIV, kteří dostávali dávky Viramune opakovaně v rámci postexpoziční profylaxe (PEP) - neschválené podávání. Podávání Viramune při PEP nebylo zkoumáno zvláštní studií, zejména pokud jde o otázku délky léčby, a proto se důrazně nedoporučuje.

Kombinovaná léčba s nevirapinem nevede k vyléčení HIV-1 infekce; pacienti mohou i nadále trpět onemocněními přidruženými k pokročilé infekci virem HIV-1, včetně oportunních infekcí.

Hormonální antikoncepční metody jiné než depotní medroxyprogesteron-acetát (DMPA) by neměly být používány jako jediný způsob antikoncepce u žen užívajících Viramune, protože nevirapin může snižovat plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Z tohoto důvodu a též pro snížení rizika přenosu viru HIV je doporučena bariérová antikoncepce (např. kondom). Pokud je užívána postmenopauzální hormonální terapie při současném podávání nevirapinu, je třeba monitorovat její terapeutický efekt.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry:

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích byl přípravek Viramune spojen se zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu. Při nedostatku specifických studií však klinický dopad těchto zjištění není znám. Navíc nebylo prokázáno, že by přípravek Viramune způsoboval poruchy metabolismu glukózy.

Osteonekróza: Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Dostupné farmakokinetické údaje ukazují, že současné užívání rifampicinu a nevirapinu nelze doporučit. Kromě toho se nedoporučuje kombinace následujících léčivých látek s přípravkem Viramune: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaci s kobicistatem), atazanavir (v kombinaci s ritonavirem), fosamprenavir (není-li podáván současně s ritonavirem v nízké dávce) (viz bod 4.5).

Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřeňovou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.

Laktóza: Tablety Viramune obsahují v maximální doporučené denní dávce 636 mg laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nevirapin je induktorem enzymu CYP3A a potenciálně i CYP2B6, maximum indukce nastává během 2-4 týdnů od zahájení opakovaného podávání nevirapinu.

Při podávání spolu s nevirapinem se mohou snižovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných touto metabolickou cestou. Proto se při podávání spolu s nevirapinem doporučuje pečlivě monitorovat terapeutickou účinnost léčivých přípravků metabolizovaných cytochromem P450.

Vstřebávání nevirapinu není ovlivněno jídlem, antacidy nebo léčivými přípravky, jejichž složkou je látka sloužící jako alkalický pufr.

Údaje o interakcích jsou uvedeny jako hodnoty geometrického průměru s 90% intervalem spolehlivosti (90% CI), pokud jsou tyto údaje k dispozici. ND = nebylo stanoveno, ↑ = zvýšeno, ↓ = sníženo, ↔ = žádný vliv

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení ohledně podávání současně
PROTIINFEKČNÍ PŘÍPRAVKY		
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>NRTI (NUKLEOZIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY)</i>		
Didanosin 100-150 mg 2x denně	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Emtricitabin	Emtricitabin není inhibitorem lidského enzymu CYP 450.	Viramune a emtricitabin mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Abakavir	V lidských jaterních mikrozomech abakavir neinhibuje izoformy cytochromu P450.	Viramune a abakavir mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Lamivudin 150 mg 2x denně	Beze změn zjevné clearance a distribučního objemu lamivudinu, což svědčí o neexistujícím indukčním vlivu nevirapinu na clearance lamivudinu.	Lamivudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Stavudin 30/40 mg 2x denně	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v porovnání s historickými kontrolami se hladiny jeví jako nezměněné.	Stavudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Tenofovir 300 mg 1x denně	Plazmatické hladiny tenofoviru zůstávají beze změny při současném podávání spolu nevirapinem. Plazmatické hladiny nevirapinu se nemění při současném podávání spolu s tenofovirem.	Tenofovir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Zidovudin 100-200 mg 3x denně	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin nemá vliv na jeho farmakokinetiku.	Zidovudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování. Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřeňovou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.
<i>NNRTI (NEUKLEOZIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY)</i>		
Efavirenz 600 mg 1x denně	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nedoporučuje se současné podávání efavirenzu a přípravku Viramune (viz bod 4.4), pro přidruženou toxicitu a bez zvýšení účinnosti ve srovnání s podáváním efavirenzu nebo nevirapinu samotného (výsledky studie 2NN, viz bod 5.1).
Etravirin	Současné podávání etravirinu spolu s nevirapinem může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací etravirinu, a tím ke ztrátě jeho terapeutického účinku.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Interakce nebyla studována.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).

PI (INHIBITORY PROTEÁZ)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x denně 400/100 mg 1x denně	<p><u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (v porovnání s 300/100 mg bez nevirapinu)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Nedoporučuje se současné podávání kombinace atazanavir/ritonavir a přípravku Viramune (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x denně	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Nedoporučuje se současné podávání fosamprenaviru a přípravku Viramune, pokud není fosamprenavir podáván spolu s ritonavirem (viz bod 4.4).

Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2x denně	Amprenavir AUC \leftrightarrow 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} \leftrightarrow 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Kombinaci fosamprenavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Lopinavir/ritonavir (tobolky) 400/100 mg 2x denně	<u>Dospělí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Doporučuje se zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 533/133 mg (4 tobolky) nebo 500/125 mg (5 tablet 100/25 mg) 2x denně s jídlem v kombinaci s přípravkem Viramune. Není nutná úprava dávky přípravku Viramune při současném podávání s lopinavirem.
Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m ² (perorální roztok) 2x denně	<u>Pediatričtí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	U dětí je třeba zvážit zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 300/75 mg/m ² 2x denně spolu s jídlem, je-li podávána spolu s přípravkem Viramune, a to zejména u pacientů, u kterých existuje podezření na sníženou citlivost vůči kombinaci lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x denně	Ritonavir AUC \leftrightarrow 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} \leftrightarrow 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} \leftrightarrow 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Současné podávání ritonaviru nevede k žádným klinicky významným změnám plazmatických hladin nevirapinu.	Ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Sachinavir/ritonavir	Omezené údaje, které jsou k dispozici o měkkých gelových tobolkách sachinaviru posíleného o ritonavir, nesvědčí o žádné klinicky významné interakci mezi sachinavirem posíleným o ritonavir a nevirapinem.	Kombinaci sachinavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x denně	Nebyla provedena žádná specifická studie vzájemné lékové interakce. Omezené údaje dostupné z fáze IIa studie u HIV-infikovaných pacientů ukázaly klinicky nevýznamný 20% pokles C_{min} tipranaviru.	Tipranavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY VSTUPU (INHIBITORY FÚZE)		
Enfuvirtid	Vzhledem k metabolické dráze se neočekávají žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi enfuvirtidem a nevirapinem.	Enfuvirtid a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Maravirok 300 mg 1x denně	Maravirok AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C_{min} ND Maravirok C_{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) v porovnání s historickými kontrolami Koncentrace nevirapinu neměřeny, neočekává se nějaký vliv.	Maravirok a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY INTEGRÁZY		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakce nebyly studovány. Kobicistat, inhibitor cytochromu P450 3A, významně inhibuje jaterní enzymy stejně jako ostatní metabolické procesy. Proto by pravděpodobně současné podávání mohlo způsobit změnu plazmatických hladin kobicistatu a přípravku Viramune.	Nedoporučuje se současné podávání přípravku Viramune s elvitegravirem v kombinaci s kobicistatem (viz bod 4.4).
Raltegravir 400 mg 2x denně	Nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Vzhledem k metabolické cestě raltegraviru se neočekává nějaká interakce.	Raltegravir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

ANTIBIOTIKA		
<p>Klarithromycin 500 mg 2x denně</p>	<p>Klarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolit 14-OH klarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Expozice vůči klarithromycinu byla významně snížena, expozice vůči 14-OH metabolitu zvýšena. Protože aktivní metabolit klarithromycinu má sníženou aktivitu proti komplexu <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>, celková aktivita proti patogenu může být změněná. Je třeba zvážit alternativy klarithromycinu, jako je azithromycin. Doporučuje se pečlivě sledování možných jaterních abnormalit.</p>
<p>Rifabutin 150 nebo 300 mg 1x denně</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Byl hlášen klinicky nevýznamný nárůst zjevné clearance nevirapinu (o 9 %) v porovnání s historickými údaji.</p>	<p>Není pozorován žádný významný vliv na průměrné farmakokinetické parametry rifabutinu a přípravku Viramune. Rifabutin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování. Avšak vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě u pacientů může dojít k vysokému nárůstu expozice vůči rifabutinu u některých pacientů, čímž se u nich může zvýšit riziko vzniku toxicity rifabutinu. Proto je při současném podávání nutná opatrnost.</p>
<p>Rifampicin 600 mg 1x denně</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Současné podávání rifampicinu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4). Lékaři, kteří potřebují léčit pacienty současně infikované tuberkulózou a užívající režim léků obsahující přípravek Viramune, mohou zvážit současné podávání rifabutinu místo rifampicinu.</p>

ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg 1x denně	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expozice vůči nevirapinu: ↑100% v porovnání s historickými kontrolami, kdy byl nevirapin podáván samotný.	Vzhledem k riziku zvýšené expozice vůči přípravku Viramune je nutná opatrnost, pokud jsou léčivé přípravky podávány současně, a pacienti musí být pečlivě monitorováni.
Itrakonazol 200 mg 1x denně	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Nebyl žádný významný rozdíl ve farmakokinetických parametrech nevirapinu.	Je třeba zvážit zvýšení dávky ittrakonazolu při současném podávání těchto dvou látek.
Ketokonazol 400 mg 1x denně	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Plazmatické hladiny nevirapinu: ↑ 1,15-1,28 v porovnání s historickými kontrolami.	Současné podávání ketokonazolu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIVIROTIKA K LÉČBĚ CHRONICKÉ HEPATITIDY B A HEPATITIDY C		
Adefovir	Výsledky studií <i>in vitro</i> ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s adefovirem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Adefovir neovlivňoval žádnou z běžných izoforem CYP, o kterých je známo, že jsou zapojeny do metabolismu léků u lidí, a je vylučován renálně. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Adefovir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Entekavir	Entekavir není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymů cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické cestě entekaviru není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Entekavir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.

Interferony (pegylovaný interferon alfa 2a a alfa 2b)	Interferony nemají žádný známý účinek na CYP 3A4 nebo 2B6. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Interferony a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Ribavirin	Výsledky <i>in vitro</i> studií ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s ribavirinem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450, a ze studií toxicity neexistují žádné důkazy, že ribavirin indukuje jaterní enzymy. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Ribavirin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Telbivudin	Telbivudin není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymatického systému cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické dráze telbivudinu není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Telbivudin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Není pozorován žádný významný vliv na farmakokinetické parametry cimetidinu. Nevirapin C_{\min} ↑ 1,07	Cimetidin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
ANTITROMBOTIKA		
Warfarin	Interakce mezi nevirapinem a antitrombotickým přípravkem warfarinem je komplexní, s potenciálem jak pro nárůst tak pro pokles času koagulace při současném podávání.	Je nutná pečlivá monitorace úrovně antikoagulace.
KONTRACEPTIVA		
Depo- medroxyprogesteron- acetát (DMPA) 150 mg každé 3 měsíce	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{\max} ↑ 1,20	Současné podávání přípravku Viramune neměnilo supresivní efekt DMPA na ovulaci. DMPA a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Perorální hormonální kontraceptiva nesmí být používána jako jediná metoda kontracepce u žen užívajících přípravek Viramune (viz bod 4.4). Nebyly stanoveny přiměřené dávky hormonálních kontraceptiv (perorálních nebo v jiné formě aplikace) jiných než DMPA v kombinaci s přípravkem Viramune s ohledem na bezpečnost a účinnost.
Norethisteron (NET) 1,0 mg 1x denně	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDY		
Methadon individuální dávkování u pacienta	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	U pacientů na léčbě methadonem, u kterých je zahajována léčba přípravkem Viramune, musí být monitorovány projevy abstinčního syndromu z odvykání narkotik a dávkování methadonu musí být příslušným způsobem upraveno.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná	Sérové hladiny nevirapinu se mohou snížit současným podáváním rostlinného přípravku z třezalky tečkované (<i>Hypericum perforatum</i>). To je dáno tím, že třezalka indukuje enzymy metabolizující léčivý přípravek a/nebo jeho transportní proteiny.	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se nesmí současně podávat s přípravkem Viramune (viz bod 4.3). Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, zkontrolujte hladiny nevirapinu a, pokud je to možné, hladinu viru a podávání třezalky ukončete. Hladiny nevirapinu mohou po ukončení podávání třezalky tečkované stoupnout. Může nastat nutnost úpravy dávky přípravku Viramune. Indukční efekt může po ukončení léčby třezalkou tečkovanou přetrvávat nejméně dva týdny.

Další informace:

Metabolity nevirapinu: Studie s lidskými jaterními mikrozómy prokázaly, že tvorba hydroxylovaných metabolitů nevirapinu nebyla ovlivněna dapsonem, rifabutinem, rifampicinem a trimethoprim/sulfamethoxazolem. Ketokonazol a erythromycin významně inhibovaly tvorbu hydroxylovaných metabolitů nevirapinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku by neměly užívat perorální antikoncepční přípravky jako jedinou metodu antikoncepce, protože nevirapin může snížit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Aktuálně dostupné údaje u těhotných žen nesvědčí pro malformace nebo fetoneonatalní toxicitu. Dosud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. Ve studiích reprodukce u březích potkanů a králíků nebyla zjištěna žádná zjevná teratogenita (viz bod 5.3). Adekvátní údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. Při předepisování nevirapinu těhotným ženám je nutno postupovat opatrně (viz bod 4.4). Protože hepatotoxicita je častější u žen s počtem buněk CD4 vyšším než 250 buněk/mm³ s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě (50 nebo více kopií/ml), je třeba při terapeutickém rozhodnutí brát tyto okolnosti v úvahu (viz bod 4.4). Není dostatek údajů pro potvrzení, že absence zvýšeného rizika toxicity, které je pozorováno u již léčených žen na začátku léčby nevirapinem s nedetekovatelnou virovou náloží (méně než 50 kopií/ml HIV-1 v plazmě) a počtem CD4+ buněk nad 250 buněk/mm³, se také vztahuje na těhotné ženy. Všechny randomizované studie hodnotící tuto problematiku výslovně vyřazovaly těhotné ženy a těhotné ženy byly rovněž nedostatečně zastoupeny v kohortních studiích i metaanalýzách.

Kojení

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity byly zjištěny důkazy svědčící pro vznik poruch fertility potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Specifické studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pacienti by však měli být upozorněni na to, že se během léčby přípravkem Viramune může vyskytnout únava. Proto se při řízení vozidel nebo obsluze strojů doporučuje zvýšená opatrnost. Pokud pacienti pociťují únavu, měli by se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve vztahu k léčbě přípravkem Viramune ve všech klinických studiích byly vyrážka, alergické reakce, hepatitida, abnormální jaterní testy, nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, únava, horečka, bolest hlavy a svalů.

Zkušební po uvedení přípravku na trh ukázaly, že nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, závažná hepatitida/jaterní selhání a poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovaná vyrážkou s konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím vyžadujícím přísné monitorování (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků

Byly zaznamenány následující nežádoucí účinky, které mohou mít případný vztah k podávání Viramune. Odhady frekvence výskytu jsou založeny na údajích shromážděných z klinických studií v případech, kdy se jednalo o příčinný vztah k podávání Viramune.

Četnost nežádoucích účinků je definována za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté granulocytopenie
Méně časté anémie

Poruchy imunitního systému

Časté hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce, angioedému, kopřivky)
Méně časté anafylaktická reakce
Vzácné poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

Poruchy nervového systému

Časté bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem

Poruchy jater a žlučových cest

Časté hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (1,9%)
Méně časté žloutenka
Vzácné fulminantní hepatitida (může být fatální)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté vyrážka (12,5%)
Méně časté Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (může být fatální) (0,2%),
angioedém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté bolest svalů, bolest kloubů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté pyrexie, únava

Vyšetření

Časté abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení transamináz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gamaglutamyltransferázy; zvýšení jaterního enzymu; hypertransaminazemie)
Méně časté snížení hladiny fosforu v krvi; zvýšení krevního tlaku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve studii 1100.1090, ve které byla zaznamenána většina souvisejících nežádoucích účinků (n = 28), měli pacienti léčení placebem vyšší výskyt granulocytopenie (3,3%) než pacienti léčení nevirapinem (2,5%).

Anafylaktická reakce byla zjištěna při sledování po uvedení na trh, ale nebyla pozorována v randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích. Četnost výskytu byla odvozena ze statistické kalkulace na základě celkového počtu pacientů léčených nevirapinem v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 2718).

Pokles krevního fosforu a zvýšení krevního tlaku byly pozorovány v klinických studiích při současném podávání tenofoviru/emtricitabinu.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Jestliže byl nevirapin použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky: pankreatitida, periferní neuropatie a trombocytopenie. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je nevirapin použit v kombinaci s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny léčbou nevirapinem. Vzácně byly hlášeny syndromy hepatorenálního selhání.

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Kůže a podkožní tkáň

Nejběžnějším projevem toxicity nevirapinu je kožní vyrážka, v režimech kombinované léčby v kontrolovaných studiích se objevila kožní vyrážka ve spojitosti s Viramune u 12,5% pacientů.

Kožní vyrážky jsou obvykle mírné až středně těžké, mají charakter makulopapulózních erytematózních kožních erupcí svědicích nebo nesvědicích, jsou lokalizovány na trupu, tváři a končetinách. Byly hlášeny reakce přecitlivělosti (anafylaktické reakce, angioedém a kopřivka).

Vyrážky vyskytující se samotné nebo v souvislosti s polékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovanými vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce.

U pacientů léčených nevirapinem se objevují závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Byly zaznamenány fatální případy SJS, TEN a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Většina závažných vyrážek se objevila v průběhu prvních 6 týdnů léčby, některé z těchto případů vyžadovaly hospitalizaci. U jednoho pacienta bylo třeba provést chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

Hepatobiliární

Nejčastěji pozorovanými abnormalitami laboratorních testů je zvýšení hodnot jaterních testů včetně ALT, AST, GMT, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Asymptomatická zvýšení GMT jsou nejčastější.

Byly hlášeny případy žloutenky. U pacientů léčených nevirapinem byly popsány případy hepatitidy (těžké a život ohrožující hepatotoxicity, včetně fatální fulminantní hepatitidy). Zvýšené hodnoty jaterních testů byly nejlepším ukazatelem v předpovědi vzniku závažné jaterní příhody. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje přísné monitorování (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Na základě zkušeností z klinických studií s 361 dětskými pacienty, z nichž většina dostávala kombinovanou léčbu se zidovudinem a/nebo didanosinem, bylo shledáno, že v souvislosti s léčbou nevirapinem byly nejčastější nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých pacientů. Granulocytopenie byla u dětí pozorována častěji. V otevřené klinické studii (ACTG 180) bylo vyhodnoceno, že granulocytopenie souvisí s podávaným léčivým přípravkem, když se vyskytla u 5 z 37 pacientů (13,5%). Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii ACTG 245 byla četnost závažné granulocytopenie související s podávaným léčivým přípravkem 1,6% (u 5 z 305 pacientů). U této skupiny populace byly zaznamenány ojedinělé případy Stevens-Johnsonova syndromu či Stevens-Johnsonova syndromu spolu s toxickou epidermální nekrolýzou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování nevirapinem neexistuje žádné známé antidotum. Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Viramune v rozsahu dávek od 800 do 6 000 mg na den při podávání po dobu až 15 dní. U pacientů se předávkování projevovalo otoky, erythema nodosum, únavou, horečkou, bolestí hlavy, nespavostí, nauzeou, plicní infiltrací, kožní vyrážkou, závratěmi, zvracením, zvýšením transamináz a úbytkem tělesné hmotnosti. Po přerušení terapie nevirapinem tyto účinky mizí.

Pediatrická populace

Byl hlášen jeden případ silného neúmyslného předávkování novorozence. Podaná dávka byla 40násobek doporučené dávky 2 mg/kg/den. Byla zjištěna mírná izolovaná neutropenie a hyperlaktatemie, které spontánně vymizely během jednoho týdne bez klinických komplikací. Rok poté vývoj dítěte zůstal normální.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému užití, nenukleozidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód J05AG01

Mechanismus účinku

Nevirapin je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) viru HIV-1. Nevirapin je nekompetitivní inhibitor HIV-1 reverzní transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibiční účinek na reverzní transkriptázu viru HIV-2 nebo na eukaryotické DNA polymerázy alfa, beta, gama nebo delta.

Antivirová aktivita *in vitro*

Hodnota mediánu EC₅₀ nevirapinu (50% inhibiční koncentrace) byla 63 nmol proti panelu skupiny M HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, F, G, a H a cirkulujících rekombinantních forem (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG a CRF12_BF replikujících se v lidských embryonálních ledvinových buňkách 293 (buňky HEK 293). U panelu 2 923 klinických HIV-1 izolátů převážně podtypu B byla průměrná hodnota EC₅₀ 90 nmol. Podobné hodnoty EC₅₀ jsou zjištěny, když se antivirová aktivita nevirapinu měří v mononukleárních buňkách periferní krve, v makrofázích odvozených z monocytů nebo v lymfoblastoidní buněčné linii. V buněčné kultuře nevykázal nevirapin žádnou antivirovou aktivitu proti izolátům HIV-1 skupiny O nebo izolátům HIV-2.

Nevirapin v kombinaci s efavirenzem vykazoval silnou antagonistickou aktivitu vůči HIV-1 *in vitro* (viz bod 4.5) a působil aditivně až antagonisticky s inhibitorem proteáz ritonavirem a s inhibitorem fúze enfuvirtidem. Nevirapin vykazoval aditivní až synergickou aktivitu proti HIV-1 v kombinaci s inhibitory proteáz amprenavirem, atazanavirem, indinavirem, lopinavirem, sachinavirem a tipranavirem a s NRTI abakavirem, didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofoviem a zidovudinem. Aktivita nevirapinu proti HIV-1 byla *in vitro* antagonizována léčivým přípravkem proti viru hepatitidy B (HBV) adefovirem a léčivým přípravkem proti viru hepatitidy C (HCV) ribavirinem.

Rezistence

V buněčné kultuře se objevují HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí (100 - 250x) vůči nevirapinu. Genotypová analýza prokázala mutace Y181C a/nebo V106A genu HIV-1 RT v závislosti na kmeni viru a použité buněčné linii. Čas do vzniku rezistence vůči nevirapinu v buněčné kultuře se nezměnil, když selekce zahrnovala nevirapin v kombinaci s několika dalšími NNRTI.

Genotypová analýza izolátů od pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, u kterých došlo k virologickému selhání (n=71), a kteří dostávali nevirapin jednou denně (n=25) nebo dvakrát denně (n=46) v kombinaci s lamivudinem a stavudinem po dobu 48 týdnů, ukázala, že izoláty od 8/25 respektive od 23/46 pacientů obsahovaly jednu nebo více z následujících substitucí, spojených s rezistencí vůči NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

Zkřížená rezistence

In vitro byl pozorován rychlý vznik kmenů viru HIV zkříženě rezistentních na NNRTI. Po virologickém selhání nevirapinu se očekává zkřížená rezistence k efavirenzu. V závislosti na výsledcích testů rezistence může být následně použit režim obsahující etravirin. Zkřížená rezistence mezi nevirapinem a inhibitory HIV proteázy, inhibitory HIV integrázy nebo inhibitory vstupu HIV je nepravděpodobná, protože cíle zúčastněných enzymů jsou odlišné. Podobně je nízký i potenciál na zkříženou rezistenci mezi nevirapinem a NRTI, protože molekuly mají odlišná vazebná místa na reverzní transkriptáze.

Klinické výsledky

Viramune bylo hodnoceno u pacientů dosud neléčených i u pacientů již léčených.

Studie u dosud neléčených pacientů

Studie 2NN

Dvojitá nenukleosidová studie 2 NN byla randomizovaná otevřená multicentrická prospektivní studie srovnávající nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy nevirapin, efavirenz a oba léčivé přípravky užívané společně.

1216 pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA > 5000 kopií/ml ve výchozím stavu bylo rozřazeno k užívání přípravku Viramune 400 mg jednou denně, přípravku Viramune 200 mg dvakrát denně, efavirenzu 600 mg jednou denně nebo přípravku Viramune (400 mg) a efavirenzu (800 mg) jednou denně, plus stavudinu a lamivudinu po dobu 48 týdnů. Primární koncový ukazatel, selhání léčby, byl definován jako pokles plazmatické hladiny HIV-1 RNA v prvních 12 týdnech menší než 1 log₁₀ nebo dvě po sobě jdoucí měření více než 50 kopií/ml od 24. týdne dále nebo progresse onemocnění.

Medián věku byl 34 let a asi 64% pacientů tvořili muži, medián počtu CD4 buněk byl 170 buněk na mm³ ve skupině přípravku Viramune dvakrát denně a 190 buněk na mm³ ve skupině efavirenzu. Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné významné rozdíly v demografických a výchozích charakteristikách.

Předem určené srovnávání primární účinnosti probíhalo mezi léčebnou skupinou s přípravkem Viramune dvakrát denně a léčebnou skupinou s efavirenzem.

Dávkovací režim nevirapinu dvakrát denně a dávkovací režim efavirenzu nebyly významně odlišné (p=0,091) z hlediska účinnosti měřené výskytem selhání léčby nebo kteroukoliv složku selhání léčby včetně virologického selhání.

Společné užívání nevirapinu (400 mg) plus efavirenz (800 mg) bylo spojováno s nejvyšší četností klinických nežádoucích příhod a s nejvyšším podílem selhání léčby (53,1%). Jelikož režim nevirapinu plus efavirenz neměl přídavnou účinnost a způsoboval více nežádoucích příhod než oba léčivé přípravky podávané jednotlivě, nedoporučuje se tento dávkovací režim.

20% pacientů, kteří byli přiřazeni do skupiny, kde byl podáván nevirapin dvakrát denně, a 18% pacientů, kterým byl podáván efavirenz, měli alespoň jednu klinickou nežádoucí příhodu stupně 3 nebo 4. Klinická hepatitida hlášená jako klinická nežádoucí příhoda se objevila u 10 (2,6%) pacientů ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a u 2 (0,5%) pacientů ve skupině s efavirenzem. Poměr pacientů s alespoň jednou laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 byl 8,3% ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a 4,5% pro efavirenz. Z pacientů s laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 bylo ve skupině s nevirapinem dvakrát denně 6,7% současně nakažených virem hepatitidy B a 20% virem hepatitidy C, ve skupině s efavirenzem bylo 5,6% současně nakažených virem hepatitidy B a 11,1% virem hepatitidy C.

Tříletá následná studie 2NN

Jde o retrospektivní multicentrickou studii srovnávající 3-letou antivirovou účinnost přípravku Viramune a efavirenzu v kombinaci se stavudinem a lamivudinem u pacientů ze studie 2NN od 49. týdne do 144. týdne. Pacienti, kteří se účastnili studie 2NN a byli stále aktivně sledováni ve 48. týdnu, kdy studie skončila, a byli nadále léčeni na klinice provádějící studii, byli požádáni o účast v této následné studii. Primární koncové ukazatele studie (procento pacientů se selháním léčby) a sekundární koncové ukazatele studie, stejně jako základní terapie, byly podobné jako v původní studii 2NN.

V této studii byla zdokumentována setrvalá odpověď na Viramune po dobu nejméně tří let a byla demonstrována rovnocennost v rozsahu 10% mezi přípravkem Viramune 200 mg dvakrát denně a efavirenzem, pokud jde o selhání léčby. Jak primární ($p = 0,92$) tak sekundární koncové ukazatele nevykázaly žádné statisticky významné rozdíly mezi efavirenzem a přípravkem Viramune 200 mg dvakrát denně.

Studie u již léčených pacientů

Studie NEFA

Studie NEFA je kontrolovaná prospektivní randomizovaná studie, která hodnotila možnosti léčby u pacientů, kteří z léčebného režimu, jehož základem jsou inhibitory proteázy (PI), a kteří mají nedetekovatelnou nálož (viru), přecházejí na přípravek Viramune, efavirenz nebo abakavir. Studie randomizovaně přidělila 460 dospělých pacientů, kteří užívali dva nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy a alespoň jeden PI, a jejichž plazmatické hladiny HIV-1 RNA byly nižší než 200 kopií/ml nejméně po dobu šesti předcházejících měsíců, k přechodu z PI na přípravek Viramune (u 155 pacientů), efavirenz (u 156 pacientů) nebo abakavir (u 149 pacientů). Primární koncový ukazatel studie byl úmrtí, progresse do syndromu získaného imunodeficitu (AIDS) nebo zvýšení hladiny HIV-1 RNA na 200 kopií na mililitr nebo více.

Po 12 měsících byl odhad pravděpodobnosti dosažení koncového ukazatele podle Kaplan-Meierové 10% ve skupině přípravku Viramune, 6% ve skupině efavirenzu a 13% ve skupině abakaviru ($p=0,10$ podle analýzy podle původního léčebného záměru = podle ITT analýzy).

Celkový výskyt nežádoucích příhod byl významně nižší (61 pacientů neboli 41%) ve skupině s abakavirem než ve skupině s nevirapinem (83 pacientů neboli 54%) nebo ve skupině s efavirenzem (89 pacientů neboli 57%). Významně méně pacientů ve skupině s abakavirem (9 pacientů neboli 6%) než ve skupině s nevirapinem (26 pacientů neboli 17%) nebo ve skupině s efavirenzem (27 pacientů neboli 17%) přestalo užívat hodnocený léčivý přípravek z důvodu nežádoucích příhod.

Perinatální přenos

Byly provedeny četné studie zkoumající podávání Viramune, pokud jde o perinatální přenos, zejména studie HIVNET 012. Tato studie ukázala významné snížení přenosu při použití jednorázové dávky nevirapinu (13,1 % ($n = 310$) ve skupině Viramune oproti 25,1 % ($n = 308$) u skupiny s ultrakrátkým podáváním zidovudinu ($p = 0,00063$). Monoterapie pomocí Viramune byla spojena s vývojem rezistence vůči NNRTI. Jednorázová dávka nevirapinu u matky nebo kojence může vést ke snížení účinnosti, pokud je později během 6 měsíců či dříve u těchto pacientů zaveden léčebný režim proti viru HIV, který zahrnuje nevirapin. Kombinací jiných antiretrovirových léků s jednorázovou dávkou nevirapinu se nebezpečí rezistence vůči nevirapinu snižuje. Pokud jsou k dispozici jiné antiretrovirové léky, je nutno režim jednorázové dávky Viramune kombinovat s jinými účinnými antiretrovirovými (jak se doporučuje v mezinárodně uznávaných pokynech).

Klinický význam těchto údajů pro evropskou populaci nebyl stanoven. Navíc v případě podávání Viramune v jedné dávce k prevenci vertikálního přenosu infekce virem HIV-1 nelze vyloučit u matky i dítěte riziko vzniku hepatotoxicity.

Pediatrická populace

Výsledky 48týdenní analýzy jihoafrické studie BI 1100.1368 potvrdily, že dávky 4 nebo 7 mg/kg nebo 150 mg/m² nevirapinu byly dobře tolerovány a byly účinné v léčbě pediatrických pacientů dosud

neléčených antiretrovirotiky. Výrazné procentuální zlepšení počtu CD4+ buněk bylo pozorováno během 48. týdne u obou skupin dávkování. Také oba dávkovací režimy byly účinné ve snížení virové nálože. V této 48týdenní studii nebyly ani v jedné skupině pozorovány žádné neočekávané nálezy týkající se bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Viramune tablety a perorální suspenze mají srovnatelnou biologickou dostupnost a jsou zaměnitelné v dávkách do 200 mg.

Absorpce: Nevirapin je snadno absorbován (>90%) po perorálním podání u zdravých dobrovolníků i u dospělých s infekcí virem HIV-1. Absolutní biologická dostupnost u 12 zdravých dobrovolníků po jednorázové dávce byla $93 \pm 9\%$ (směrodatná odchylka) u tablet 50 mg a $91 \pm 8\%$ pro perorální roztok. Vrcholové plazmatické koncentrace $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{mol}$) byly dosaženy po 4 hodinách po jednorázové dávce 200 mg. Po opakovaném podávání jevíly vrcholové koncentrace nevirapinu lineární nárůst v dávkovém rozmezí 200 až 400 mg/den. Údaje získané z literatury vycházející z poznatků u 20 HIV infikovaných pacientů svědčí o tom, že v rovnovážném stavu činí C_{max} $5,74 \mu\text{g/ml}$ ($5,00-7,44$) a C_{min} $3,73 \mu\text{g/ml}$ ($3,20-5,08$) s AUC $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ ($96,0-143,5$) u pacientů při dávce 200 mg nevirapinu 2x denně. Ostatní publikovaná data podporují tyto závěry. Dlouhodobá účinnost je pravděpodobnější u pacientů, u nichž dolní hranice přesáhne $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribuce: Nevirapin je lipofilní a při fyziologickém pH je v podstatě neionizovaný. Po intravenózním podání zdravým dospělým byl distribuční objem nevirapinu (V_{dss}) $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, což naznačuje, že nevirapin je rozsáhle distribuován v lidském těle. Nevirapin snadno přestupuje transplacentárně a je nalezen v mateřském mléce. Je asi ze 60 % vázán na plazmatické proteiny v rozmezí plazmatických koncentrací 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Koncentrace nevirapinu v lidském mozkomíšním moku ($n=6$) byly 45 % ($\pm 5\%$) koncentrací v plazmě; tento poměr je přibližně roven frakci nevázané na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace: Studie *in vivo* u člověka a *in vitro* studie na humánních jaterních mikrozomech prokázaly, že nevirapin je rozsáhle biotransformován oxidativním metabolismem cytochromu P450 na několik hydroxylovaných metabolitů. Studie *in vitro* na humánních jaterních mikrozomech naznačují, že oxidativní metabolismus nevirapinu je zprostředkován primárně izoenzymy z CYP3A rodiny cytochromu P450, ačkoliv další izoenzymy mohou hrát vedlejší roli. V bilančně-exkreční zátěžové studii u osmi zdravých mužských dobrovolníků byl nevirapin podáván do dosažení rovnovážného stavu v dávce 200 mg 2x denně a poté byla podána jednotlivá dávka 50 mg radioaktivně značeného ^{14}C -nevirapinu. Znovu bylo zachyceno přibližně $91,4 \pm 10,5\%$ radioaktivní dávky, z toho v moči $81,3 \pm 11,1\%$, což značí primárně renální cestu vylučování ve srovnání se stolicí ($10,1 \pm 1,5\%$). Více než 80 % radioaktivní dávky v moči tvořily hydroxylované metabolity konjugované s glukuronidem. Primární cestu biotransformace a eliminace nevirapinu u člověka tedy představuje jeho metabolizace cytochromem P450, glukuronidace a močové vylučování glukuronidovaných metabolitů. Pouze malá část (< 5 %) radioaktivity v moči (která představuje < 3 % celkové dávky) byla tvořena mateřskou sloučeninou; proto tedy renální vylučování hraje minimální roli v eliminaci mateřské sloučeniny.

Bylo prokázáno, že nevirapin je induktorem jaterních metabolických enzymů - cytochromu P450. Farmakokinetika autoindukce je charakterizována přibližně 1,5 - 2násobným nárůstem clearance nevirapinu v průběhu perorálního podávání od jedné izolované dávky po podávání trvající dva až čtyři týdny v dávce 200 - 400 mg/den. Autoindukce též vyvolává korespondující snížení poločasu terminální fáze nevirapinu v plazmě z přibližně 45 hodin (při jednorázové dávce) na přibližně 25-30 hodin po opakovaném podávání dávek 200-400 mg/den.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetika nevirapinu po jeho jednorázovém podání byla porovnáována u 23 pacientů s mírnou ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), středně závažnou ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) nebo závažnou ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) poruchou renálních funkcí, při renálním postižení nebo v konečném stadiu renálního onemocnění, které vyžaduje léčbu dialýzou, a u 8 pacientů s normální renální funkcí ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Renální postižení (mírné, středně závažné, závažné) nevedlo k žádné významné změně farmakokinetiky nevirapinu. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění léčených dialýzou však došlo v průběhu jednotýdenní expoziční periody k 43,5 % poklesu AUC nevirapinu. Došlo též ke kumulaci hydroxymetabolitů nevirapinu v plazmě. Výsledky naznačují, že přídatná léčba nevirapinem dodatečnou dávkou 200 mg Viramune po každé dialýze by pomohla kompenzovat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování nevirapinu.

Porucha funkce jater: Byla provedena studie rovnovážného stavu, která porovnávala 46 pacientů s mírnou (n=17; skóre Ishak 1-2), středně závažnou (n=20; skóre Ishak 3-4), nebo závažnou (n=9; skóre Ishak 5-6, Child-Pugh A u 8 pacientů, u 1 nebylo možno skóre Child-Pugh uplatnit) jaterní fibrózou jako ukazatelem zhoršení jaterní funkce.

Pacienti zařazení ve studii byli léčeni antiretrovirovou terapií, která obsahovala Viramune v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu nejméně 6 týdnů před odběrem vzorků k hodnocení farmakokinetiky. Medián délky terapie byl 3,4 roku. V této studii s opakovaným podáváním se farmakokinetika nevirapinu a jeho pěti oxidativních metabolitů neměnila.

Avšak přibližně u 15% z těchto pacientů s jaterní fibrózou byly minimální koncentrace nevirapinu vyšší než 9 000 ng/ml (dvojnásobek obvyklé průměrné koncentrace). Pacienti s poruchou funkce jater by proto měli být pečlivě sledováni, pokud jde o možné známky léčivým přípravkem navozené toxicity.

Ve studii farmakokinetiky s jednorázovým podáním dávky 200 mg nevirapinu u HIV negativních pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), bylo pozorováno významné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) nevirapinu u jednoho pacienta s ascitem ze skupiny Child-Pugh B, což naznačuje, že u pacientů se zhoršující se jaterní funkcí a s ascitem může hrozit nebezpečí akumulace nevirapinu v systémovém oběhu. Protože při opakovaném podávání nevirapin navozuje svůj vlastní metabolismus, tato studie s podáním jednotlivé dávky nemusí odrážet dopad poruchy funkce jater na farmakokinetiku nevirapinu při jeho opakovaném podávání (viz bod 4.4).

Pohlaví a starší pacienti

V mezinárodní studii 2NN byla provedena podstudie populační farmakokinetiky u 1077 pacientů, mezi kterými bylo 391 žen. U žen byla clearance nevirapinu o 13,8% nižší než u mužů. Tento rozdíl není považován za klinicky významný. Vzhledem k tomu, že ani tělesná hmotnost ani index tělesné hmotnosti (BMI) neměly vliv na clearance nevirapinu, nelze vliv pohlaví vysvětlit velikostí těla.

Farmakokinetika nevirapinu u HIV-1 infikovaných dospělých pacientů nejeví změny v závislosti na věku (v rozmezí 19 - 68 let) nebo v závislosti na rase (černé, hispánské, bílé). Podávání nevirapinu však nebylo specificky studováno u pacientů nad 65 let.

Pediatriká populace

Údaje týkající se farmakokinetiky nevirapinu byly odvozeny ze dvou hlavních zdrojů: 48týdenní pediatriká studie v Jižní Africe (BI 1100.1368) zahrnující 123 HIV-1 pozitivních pacientů, neléčených antiretrovirovými ve věku 3 měsíců až 16 let; a společné analýzy pěti protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrikých pacientů s AIDS (PACTG) zahrnujících 495 pacientů ve věku 14 dní až 19 let.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientů (věkové rozmezí 0,77-13,7 let) ve skupině s častými odběry krve ukázaly, že clearance nevirapinu do jisté míry stoupá se zvyšujícím se věkem v souladu se zvyšujícím se povrchem těla. Při dávkování nevirapinu 150 mg/m² 2x denně (po 2týdenní počáteční dávce 150 mg/m² 1x denně) byl geometrický průměr nebo průměr v nejnižších koncentracích nevirapinu mezi 4 – 6 µg/ml (v porovnání s daty u dospělých). Pozorovaná rozmezí koncentrací byla navíc srovnatelná mezi oběma metodami.

Společná analýza protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrických pacientů s AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 a 403 vzala v úvahu pro hodnocení pediatrických pacientů mladších 3 měsíců (n=17) zařazených do těchto PACTG studií. Pozorované plazmatické koncentrace nevirapinu byly v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých a zbytku pediatrické populace, ale byly více varabilní mezi pacienty, zejména ve druhém měsíci života.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, které by bylo odlišné od rizika pozorovaného v klinických studiích. Ve studiích kancerogenity vyvolával nevirapin vznik jatrních nádorů u potkanů a u myší. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností vyskytovaly v souvislosti s tím, že nevirapin je silným induktorem jatrních enzymů a nikoli v důsledku jeho genotoxického působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Povidon 25
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro zahájení léčby:

Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium blistr (7 tablet v blistru).

Krabičky obsahující 2 blistry (14 tablet).

Balení pro udržovací léčbu:

Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium blistr (10 tablet v blistru).

Krabičky obsahující 6 nebo 12 blistrů (60 nebo 120 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/97/055/001 (60 tablet)

EU/1/97/055/003 (120 tablet)

EU/1/97/055/004 (14 tablet)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. února 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viramune 50 mg/5 ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje nevirapinum 10 mg (ve formě nevirapinum hemihydricum).

Jedna lahvička obsahuje nevirapinum 2,4 g (ve formě nevirapinum hemihydricum) v 240 ml perorální suspenze přípravku Viramune.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 150 mg sacharózy, 162 mg sorbitolu, 1,8 mg methylparabenu a 0,24 mg propylparabenu.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá až téměř bílá homogenní suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Viramune je indikováno v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých, dospívajících a dětí jakéhokoli věku infikovaných virem HIV-1 (viz bod 4.2).

Většina zkušeností s podáváním Viramune je v kombinaci s nukleozidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Výběr následné terapie po Viramune by měl být na základě klinické zkušenosti a testů rezistence (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Viramune má být podáváno lékaři se zkušenostmi v léčbě HIV infekce.

Dávkování

Pacienti ve věku 16 let a starší

Doporučená dávka Viramune je 20 ml (200 mg) perorální suspenze jednou denně po dobu prvních 14 dní (tato úvodní perioda by měla být dodržena, protože bylo prokázáno, že snižuje frekvenci výskytu kožní vyrážky), poté 20 ml (200 mg) perorální suspenze dvakrát denně, v kombinaci s nejméně dvěma dalšími antiretrovirovými přípravky.

Viramune je k dispozici také ve formě tablet 200 mg pro pacienty ve věku 16 let a starší nebo pro starší děti, zejména dospívající, s tělesnou hmotností 50 kg a více nebo u nichž je BSA větší než 1,25 m².

Pokud si pacient uvědomí, že zapomněl užít dávku do 8 hodin od doby, kdy měla být dávka užita, měl by tuto dávku užít co nejdříve. Jestliže již uplynulo více než 8 hodin, pacient by měl užít až další dávku v obvyklou dobu užívání.

Případy, kdy je třeba upravit dávkování přípravku

U pacientů s rozvojem kožní vyrážky během úvodní 14 denní periody by dávka 200 mg/den (4 mg/kg/den nebo 150 mg/m²/den u dětí) neměla být zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Výskyt ojedinělé vyrážky by měl být pozorně sledován (viz bod 4.4). Dávkovací režim 200 mg jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti, kteří přerušili užívání nevirapinu na více než 7 dní, by měli znovu začít s doporučeným dávkovacím režimem za užití úvodního dávkování po dobu 2 týdnů.

Projevy toxicity, které vyžadují přerušování užívání Viramune (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Podávání nevirapinu nebylo specificky studováno u pacientů starších 65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje léčbu dialýzou, se doporučuje podání dodatečné dávky 200 mg nevirapinu po každé dialýze. U pacientů s clearance kreatinu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování, viz bod 4.4 a 5.2.

Porucha funkce jater

Neviparin nesmí být podáván u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C, viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Celková denní dávka nesmí překročit u žádného pacienta 400 mg. Viramune může být dávkováno u pediatrických pacientů buď podle povrchu těla (BSA), nebo podle tělesné hmotnosti (t.h.) následovně: Při použití BSA přepočtem podle Mostellera je doporučená perorální dávka pro pediatrické pacienty všech věkových skupin 150 mg/m² jednou denně po dobu 2 týdnů a následně 150 mg/m² dvakrát denně.

Výpočet objemu perorální suspenze Viramune (50 mg/5 ml) potřebného pro pediatrické dávkování na základě tělesného povrchu 150 mg/m².

BSA rozmezí (m ²)	Objem (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

Přepočet podle Mostellera: $BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{výška}(cm) \times \text{hmotnost}(kg)}{3600}}$

Podle hmotnosti je doporučena perorální dávka pro pediatrické pacienty do 8 let věku 4 mg/kg jednou denně po dobu dvou týdnů a následně 7 mg/kg dvakrát denně. Pro pacienty ve věku 8 let a starší se doporučuje dávka 4 mg/kg jednou denně po dobu 2 týdnů a následně 4 mg/kg dvakrát denně.

Výpočet objemu Viramune perorální suspenze (50 mg/5 ml) potřebného pro pediatrické dávkování po dvoutýdenním počátečním dávkování.

Hmotnostní rozmezí (kg) u pacientů < 8 let na základě tělesné hmotnosti užívající 7 mg/kg	Hmotnostní rozmezí (kg) u pacientů >8 let na základě tělesné hmotnosti užívající 4 mg/kg	Objem (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

Tělesná hmotnost nebo BSA všech pacientů mladších 16 let, kteří užívají perorální suspenzi Viramune, musí být často kontrolována, protože podle ní je nutné upravovat podávané dávky.

Způsob podání

Je důležité, aby byla podána celá stanovená dávka suspenze. To je možné zajistit při použití odměrné stříkačky. Pokud je použito nějakého jiného odměrného prostředku (např. odměrky nebo čajové lžičky u vyšších dávek), musí být důkladně vypláchnut vodou a voda z výplachu musí být také podána pacientovi. Přípravek Viramune může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Opakované podávání pacientům, u kterých došlo k trvalému ukončení léčby z důvodů vývoje těžké kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky, reakcemi hypersenzitivity nebo klinicky zjištěnou hepatitidou vyvolanou nevirapinem.

Pacienti se závažným jaterním poškozením (Child-Pugh C) nebo pacienti, u kterých před léčbou dosahují hodnoty AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT tj. <5násobek horní hranice laboratorní normy.

Opakované podávání pacientům, u kterých během léčby nevirapinem došlo k nárůstu hodnot AST nebo ALT na >5násobek horní hranice laboratorní normy a u kterých se projevil rychlý návrat abnormalit jaterních testů po opětovném zahájení léčby (viz bod 4.4).

Současné užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést k riziku snížení koncentrace nevirapinu v plazmě a ke snížení jeho klinických účinků (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Viramune by mělo být podáváno v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1).

Přípravek Viramune by neměl být užíván jako jediné aktivní antiretrovirotikum, neboť se ukázalo, že monoterapie jakýmkoli antiretrovirotikem vede k virové rezistenci.

Prvních 18 týdnů léčby nevirapinem je kritickým obdobím vyžadujícím pečlivé sledování pacienta k odhalení případných projevů závažných a život ohrožujících kožních reakcí (včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)) a závažné hepatitidy/jaterního selhání. Nejvyšší riziko výskytu jaterních a kožních reakcí je v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Avšak riziko výskytu jaterních příhod přetrvává i po tomto období a sledování pacientů by mělo pokračovat v častých intervalech. Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk (>250/mm³ u dospělých žen a >400/mm³ u dospělých mužů) na počátku léčby nevirapinem jsou spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích účinků, jestliže má pacient detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, tj. koncentraci >50 kopií/ml, při zahájení léčby nevirapinem. Protože byla pozorována závažná a život ohrožující hepatotoxicita v kontrolovaných a nekontrolovaných studiích převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší, neměla by být léčba nevirapinem zahájena u dospělých žen s počtem CD4+ buněk větším než 250 buněk/mm³ a u dospělých mužů s počtem CD4+ větším než 400 buněk/mm³, kteří mají detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, ledaže by přínos převážil riziko. V některých případech hepatální poškození postupovalo navzdory přerušení léčby. Pacienti se známkami nebo příznaky hepatitidy, závažné kožní reakce nebo reakcí hypersenzitivity musí přerušit léčbu nevirapinem a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Léčba nevirapinem nesmí být znovu zahájena po závažných hepatálních a kožních reakcích nebo reakcích hypersenzitivity (viz bod 4.3).

Kromě toho musí být přesně dodrženo dávkování, zvláště v úvodní 14denní periodě (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně fatálních případů, se objevily u pacientů léčených nevirapinem převážně během prvních 6 týdnů léčby. Patří mezi ně případy Stevens-Johnsonova

syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a reakce hypersenzitivity charakterizované vyrážkou, konstitučními nálezy a viscerálním postižením. Pacienti by měli být intenzivně sledováni během prvních 18 týdnů léčby. Pacienti by měli být pozorně sledováni při výskytu ojedinělé vyrážky. Léčba nevirapinem musí být trvale přerušena u pacientů, u nichž došlo k rozvoji závažné kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky (jako horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost), včetně Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. Podávání nevirapinu musí být trvale přerušeno u pacientů s projevy hypersenzitivity (charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky plus viscerálním postižením jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce), viz bod 4.4.

Podávání nevirapinu ve vyšších než doporučených dávkách může zvýšit četnost a závažnost kožních reakcí, jako je Stevens–Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním přípravku Viramune.

Současné užívání prednisonu (40 mg/den po dobu prvních 14 dnů léčby přípravkem Viramune) neukázalo snížení výskytu vyrážky spojené s podáváním nevirapinu a může být spojováno se zvýšením výskytu a závažnosti vyrážky během prvních 6 týdnů léčby nevirapinem.

Byly identifikovány některé rizikové faktory vedoucí k rozvoji závažných kožních reakcí, které zahrnují nedodržení dávky při úvodním dávkování 200 mg denně a dlouhou dobu mezi počátkem příznaků a upozorněním lékaře. Bylo zjištěno, že ženy jsou vzhledem k rozvoji vyrážky rizikovější než muži, bez ohledu na to, zda jim nevirapin je či není v terapii podáván.

Pacienty je nutno informovat, že hlavním toxickým projevem nevirapinu je kožní vyrážka. Musí být poučeni, že je třeba ihned upozornit lékaře na výskyt jakékoli vyrážky a že všechny kožní vyrážky musí být lékaři bezodkladně hlášeny. Většina vyrážek spojená s podáváním nevirapinu se objevuje v prvních 6 týdnech léčby. Proto je v tomto období nutno u pacientů pečlivě kontrolovat výskyt kožních změn. Pacienti musí být informováni, že při výskytu jakékoli vyrážky během úvodní dvoutýdenní periody nesmí být následně dávka zvyšována, dokud vyrážka nevymizí. Dávkovací režim 200 mg jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti se závažnou vyrážkou nebo s vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky, jako je horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost, musí přerušit léčbu přípravkem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U těchto pacientů nesmí být léčba nevirapinem opět zahájena.

U pacientů s podezřením na rozvoj kožní vyrážky spojené s užíváním nevirapinu je třeba provést vyšetření jaterních funkcí. Pacientům se středním až závažným zvýšením hodnot (AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy) by mělo být podávání nevirapinu trvale ukončeno.

Jestliže se vyskytnou reakce hypersenzitivity, charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie, plus viscerální postižení jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce, musí být léčba nevirapinu trvale přerušena a nesmí být opět zahájena (viz bod 4.3).

Jaterní reakce

U pacientů léčených nevirapinem se může vyskytnout těžká, život ohrožující hepatotoxicita, včetně fulminantní fatální hepatitidy. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje bedlivé sledování. Nejvyšší riziko výskytu jaterních reakcí existuje v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Nicméně riziko trvá přes toto období a sledování pacientů je nutné v častých intervalech v průběhu další léčby.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním nevirapinu.

Zvýšené hodnoty AST nebo ALT na hodnoty $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy a/nebo současná infekce hepatitidy B a/nebo C při zahájení antiretrovirové léčby jsou obecně spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích reakcí v průběhu antiretrovirové léčby při režimech dávkování nevirapinu.

Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk jsou na začátku léčby nevirapinem u dosud neléčených pacientů spojeny se zvýšeným rizikem výskytu jaterních nežádoucích účinků. U žen je riziko výskytu symptomatických jaterních poruch často spojených s vyrážkou třikrát vyšší než u mužů (5,8 % proti 2,2 %). Dosud neléčení pacienti mužského i ženského pohlaví s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě s vyšším počtem CD4+ buněk na počátku léčby nevirapinem mají vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních poruch spojených s nevirapinem. Při retrospektivním posouzení převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší bylo nalezeno, že ženy s počtem CD4+ buněk >250 buněk/mm³ měly 12x vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních nežádoucích účinků ve srovnání s ženami s počtem CD4+ buněk <250 buněk/mm³ (11,0 % proti 0,9 %). Zvýšené riziko bylo pozorováno u mužů s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě a s počtem CD4+ buněk >400 buněk/mm³ (6,3 % proti 1,2 % u mužů s počtem CD4+ buněk <400 buněk/mm³). Toto zvýšené riziko toxicity na základě hodnoty počtu CD4+ buněk nebylo zjištěno u pacientů s nedetekovatelnou (tj. <50 kopií/ml) plazmatickou virovou náloží.

Pacienti by měli být poučeni, že jaterní reakce jsou závažným toxickým projevem nevirapinu a vyžadují pečlivé sledování během prvních 18 týdnů léčby. Měli by být informováni, že při výskytu příznaků odpovídajících hepatitidě musí přerušit léčbu nevirapinem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, která by měla zahrnovat jaterní testy.

Monitorování jaterních funkcí

Před zahájením léčby nevirapinem je třeba vyšetřit laboratorní hodnoty, včetně jaterních testů, a poté je během léčby ve vhodných intervalech kontrolovat.

Při podávání nevirapinu byly zaznamenány abnormální jaterní testy, některé již v prvních týdnech terapie.

Často bývá popisováno asymptomatické zvýšení hodnot jaterních enzymů, ale není bezpodmínečnou kontraindikací podávání nevirapinu. Asymptomatické zvýšení GMT není kontraindikací v pokračování léčby.

Monitorování jaterních testů musí být prováděno každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, ve třetím měsíci a poté pravidelně. Kontrolu jaterních funkcí je třeba provést, pokud má pacient známky či příznaky odpovídající hepatitidě a/nebo hypersenzitivitě.

Pokud AST nebo ALT vzrostou před léčbou nebo v průběhu léčby na $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy, je třeba jaterní testy monitorovat častěji během pravidelných klinických kontrol.

Nevirapin se nesmí podávat pacientům, u kterých je před léčbou AST nebo ALT >5 násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT <5 násobek horní hranice laboratorní normy (viz bod 4.3).

Lékaři i pacienti musí být opatrní ve vztahu k možným úvodním příznakům a projevům hepatitidy jako anorexie, nauzea, žloutenka, bilirubinurie, acholická stolice, hepatomegalie nebo citlivost jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti ihned vyhledat lékařskou pomoc v případě výskytu těchto příznaků.

Pokud v průběhu léčby hodnoty AST nebo ALT vzrostou na >5 násobek horní hranice laboratorní normy, podávání nevirapinu je nutno okamžitě ukončit. Pokud AST a ALT poklesnou na základní hodnoty a pokud nemá pacient žádné klinické známky a příznaky hepatitidy, vyrážku, konstituční příznaky nebo jiné nálezy svědčící o orgánovém poškození, lze případně nevirapin podle individuální situace znovu začít podávat, a to v počáteční dávce 200 mg/den po dobu 14 dní, následované dávkou 400 mg denně. V těchto případech je nutné častější sledování jaterních funkcí. Pokud dojde k rychlému návratu jaterních abnormalit, je nutno nevirapin trvale vysadit.

Pokud dojde k vývoji klinické hepatitidy charakterizované anorexií, nauzeou, zvracením, žloutenkou A TAKÉ abnormálními laboratorními nálezy (jako jsou středně závažné nebo závažné abnormality jaterních testů (vyjma GMT), musí se nevirapin trvale vysadit. Viramune nesmí být znovu nasazeno pacientům, u kterých muselo být trvale vysazeno z důvodu vzniku klinické hepatitidy vyvolané nevirapinem.

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost přípravku Viramune nebyly stanoveny u pacientů s těžkými poruchami jater. Viramune je kontraindikováno u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pugh C, viz bod 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačují, že při podávání nevirapinu pacientům se středně závažnou jaterní dysfunkcí je nutná opatrnost (Child-Pugh B). U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C a léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se rovněž podívejte do příslušných informací pro tyto léčivé přípravky.

Pacienti s již dříve existujícím poškozením jaterních funkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, trpí v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšeným výskytem abnormalit jaterních funkcí a měli by být kontrolováni dle standardní praxe. Pokud je u těchto pacientů zřejmé, že došlo ke zhoršení jaterního onemocnění, je nutno zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

Další upozornění

Postexpoziční profylaxe: závažná hepatotoxicita, včetně selhání funkce jater vyžadující transplantaci, byla hlášena u jedinců bez infekce HIV, kteří dostávali dávky Viramune opakovaně v rámci postexpoziční profylaxe (PEP) - neschválené podávání. Podávání Viramune při PEP nebylo zkoumáno zvláštní studií, zejména pokud jde o otázku délky léčby, a proto se důrazně nedoporučuje.

Kombinovaná léčba s nevirapinem nevede k vyléčení HIV-1 infekce; pacienti mohou i nadále trpět onemocněními přidruženými k pokročilé infekci virem HIV-1, včetně oportunních infekcí.

Hormonální antikoncepční metody jiné než depotní medroxyprogesteron-acetát (DMPA) by neměly být používány jako jediný způsob antikoncepce u žen užívajících Viramune, protože nevirapin může snižovat

plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Z tohoto důvodu a též pro snížení rizika přenosu viru HIV je doporučena bariérová antikoncepce (např. kondom). Pokud je užívána postmenopauzální hormonální terapie při současném podávání nevirapinu, je třeba monitorovat její terapeutický efekt.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry:

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích byl přípravek Viramune spojen se zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu. Při nedostatku specifických studií však klinický dopad těchto zjištění není znám. Navíc nebylo prokázáno, že by přípravek Viramune způsoboval poruchy metabolismu glukózy.

Osteonekróza: Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Dostupné farmakokinetické údaje ukazují, že současné užívání rifampicinu a nevirapinu nelze doporučit. Kromě toho se nedoporučuje kombinace následujících léčivých látek s přípravkem Viramune: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaci s kobicistatem), atazanavir (v kombinaci s ritonavirem), fosamprenavir (není-li podáván současně s ritonavirem v nízké dávce) (viz bod 4.5).

Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřevnou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.

Hypersenzitivita

Sacharóza: Perorální suspenze Viramune obsahuje 150 mg sacharózy v 1 ml. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sorbitol: Perorální suspenze Viramune obsahuje 162 mg sorbitolu v 1 ml. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

Methylparaben a propylparaben: Perorální suspenze Viramune obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nevirapin je induktorem enzymu CYP3A a potenciálně i CYP2B6, maximum indukce nastává během 2-4 týdnů od zahájení opakovaného podávání nevirapinu.

Při podávání spolu s nevirapinem se mohou snižovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných touto metabolickou cestou. Proto se při podávání spolu s nevirapinem doporučuje pečlivě monitorovat terapeutickou účinnost léčivých přípravků metabolizovaných cytochromem P450.

Vstřebávání nevirapinu není ovlivněno jídlem, antacidy nebo léčivými přípravky, jejichž složkou je látka sloužící jako alkalický pufr.

Údaje o interakcích jsou uvedeny jako hodnoty geometrického průměru s 90% intervalem spolehlivosti (90% CI), pokud jsou tyto údaje k dispozici. ND = nebylo stanoveno, ↑ = zvýšeno, ↓ = sníženo, ↔ = žádný vliv

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení ohledně podávání současně
PROTIINFEKČNÍ PŘÍPRAVKY		
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>NRTI (NUKLEOZIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY)</i>		
Didanosin 100-150 mg 2x denně	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Emtricitabin	Emtricitabin není inhibítorem lidského enzymu CYP 450.	Viramune a emtricitabin mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Abakavir	V lidských jaterních mikrozomech abakavir neinhibuje izoformy cytochromu P450.	Viramune a abakavir mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Lamivudin 150 mg 2x denně	Beze změn zjevné clearance a distribučního objemu lamivudinu, což svědčí o neexistujícím indukčním vlivu nevirapinu na clearance lamivudinu.	Lamivudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Stavudin 30/40 mg 2x denně	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v porovnání s historickými kontrolami se hladiny jeví jako nezměněné.	Stavudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Tenofovir 300 mg 1x denně	Plazmatické hladiny tenofoviru zůstávají beze změny při současném podávání spolu nevirapinem. Plazmatické hladiny nevirapinu se nemění při současném podávání spolu s tenofovirem.	Tenofovir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Zidovudin 100-200 mg 3x denně	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin nemá vliv na jeho farmakokinetiku.	Zidovudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování. Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřevnou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.
NNRTI (NEUKLEOZIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY)		
Efavirenz 600 mg 1x denně	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nedoporučuje se současné podávání efavirenzu a přípravku Viramune (viz bod 4.4), pro přidruženou toxicitu a bez zvýšení účinnosti ve srovnání s podáváním efavirenzu nebo nevirapinu samotného (výsledky studie 2NN, viz bod 5.1).
Etravirin	Současné podávání etravirinu spolu s nevirapinem může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací etravirinu, a tím ke ztrátě jeho terapeutického účinku.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Rilpivirin	Interakce nebyla studována.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).
PI (INHIBITORY PROTEÁZ)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x denně 400/100 mg 1x denně	<p><u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (v porovnání s 300/100 mg bez nevirapinu)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Nedoporučuje se současné podávání kombinace atazanavir/ritonavir a přípravku Viramune (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x denně	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Nedoporučuje se současné podávání fosamprenaviru a přípravku Viramune, pokud není fosamprenavir podáván spolu s ritonavirem (viz bod 4.4).

Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2x denně	Amprenavir AUC \leftrightarrow 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} \leftrightarrow 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C _{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C _{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)	Kombinaci fosamprenavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Lopinavir/ritonavir (tobolky) 400/100 mg 2x denně	<u>Dospělí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)	Doporučuje se zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 533/133 mg (4 tobolky) nebo 500/125 mg (5 tablet 100/25 mg) 2x denně s jídlem v kombinaci s přípravkem Viramune. Není nutná úprava dávky přípravku Viramune při současném podávání s lopinavirem.
Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m ² (perorální roztok) 2x denně	<u>Pediatričtí pacienti:</u> Lopinavir AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} ↓ 0,86 (0,64-1,16)	U dětí je třeba zvážit zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 300/75 mg/m ² 2x denně spolu s jídlem, je-li podávána spolu s přípravkem Viramune, a to zejména u pacientů, u kterých existuje podezření na sníženou citlivost vůči kombinaci lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x denně	Ritonavir AUC \leftrightarrow 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} \leftrightarrow 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} \leftrightarrow 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Současné podávání ritonaviru nevede k žádným klinicky významným změnám plazmatických hladin nevirapinu.	Ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Sachinavir/ritonavir	Omezené údaje, které jsou k dispozici o měkkých gelových tobolkách sachinaviru posíleného o ritonavir, nesvědčí o žádné klinicky významné interakci mezi sachinavirem posíleným o ritonavir a nevirapinem.	Kombinaci sachinavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x denně	Nebyla provedena žádná specifická studie vzájemné lékové interakce. Omezené údaje dostupné z fáze IIa studie u HIV-infikovaných pacientů ukázaly klinicky nevýznamný 20% pokles C_{min} tipranaviru.	Tipranavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY VSTUPU (INHIBITORY FÚZE)		
Enfuvirtid	Vzhledem k metabolické dráze se neočekávají žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi enfuvirtidem a nevirapinem.	Enfuvirtid a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Maravirok 300 mg 1x denně	Maravirok AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C_{min} ND Maravirok C_{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) v porovnání s historickými kontrolami Koncentrace nevirapinu neměřeny, neočekává se nějaký vliv.	Maravirok a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY INTEGRÁZY		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakce nebyly studovány. Kobicistat, inhibitor cytochromu P450 3A, významně inhibuje jaterní enzymy stejně jako ostatní metabolické procesy. Proto by pravděpodobně současné podávání mohlo způsobit změnu plazmatických hladin kobicistatu a přípravku Viramune.	Nedoporučuje se současné podávání přípravku Viramune s elvitegravirem v kombinaci s kobicistatem (viz bod 4.4).
Raltegravir 400 mg 2x denně	Nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Vzhledem k metabolické cestě raltegraviru se neočekává nějaká interakce.	Raltegravir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

ANTIBIOTIKA		
<p>Klarithromycin 500 mg 2x denně</p>	<p>Klarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolit 14-OH klarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Expozice vůči klarithromycinu byla významně snížena, expozice vůči 14-OH metabolitu zvýšena. Protože aktivní metabolit klarithromycinu má sníženou aktivitu proti komplexu <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>, celková aktivita proti patogenu může být změněná. Je třeba zvážit alternativy klarithromycinu, jako je azithromycin. Doporučuje se pečlivé sledování možných jaterních abnormalit.</p>
<p>Rifabutin 150 nebo 300 mg 1x denně</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriřabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriřabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriřabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Byl hlášen klinicky nevýznamný nárůst zjevné clearance nevirapinu (o 9 %) v porovnání s historickými údaji.</p>	<p>Není pozorován žádný významný vliv na průměrné farmakokinetické parametry rifabutinu a přípravku Viramune. Rifabutin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování. Avšak vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě u pacientů může dojít k vysokému nárůstu expozice vůči rifabutinu u některých pacientů, čímž se u nich může zvýšit riziko vzniku toxicity rifabutinu. Proto je při současném podávání nutná opatrnost.</p>
<p>Rifampicin 600 mg 1x denně</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Současné podávání rifampicinu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4). Lékaři, kteří potřebují léčit pacienty současně infikované tuberkulózou a užívající režim léků obsahující přípravek Viramune, mohou zvážit současné podávání rifabutinu místo rifampicinu.</p>

ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg 1x denně	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expozice vůči nevirapinu: ↑100% v porovnání s historickými kontrolami, kdy byl nevirapin podáván samotný.	Vzhledem k riziku zvýšené expozice vůči přípravku Viramune je nutná opatrnost, pokud jsou léčivé přípravky podávány současně, a pacienti musí být pečlivě monitorováni.
Itrakonazol 200 mg 1x denně	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Nebyl žádný významný rozdíl ve farmakokinetických parametrech nevirapinu.	Je třeba zvážit zvýšení dávky ittrakonazolu při současném podávání těchto dvou látek.
Ketokonazol 400 mg 1x denně	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Plazmatické hladiny nevirapinu: ↑ 1,15-1,28 v porovnání s historickými kontrolami.	Současné podávání ketokonazolu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIVIROTIKA K LÉČBĚ CHRONICKÉ HEPATITIDY B A HEPATITIDY C		
Adefovir	Výsledky studií <i>in vitro</i> ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s adefovirem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Adefovir neovlivňoval žádnou z běžných izoforem CYP, o kterých je známo, že jsou zapojeny do metabolismu léků u lidí, a je vylučován renálně. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Adefovir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Entekavir	Entekavir není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymů cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické cestě entekaviru není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Entekavir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.

Interferony (pegylovaný interferon alfa 2a a alfa 2b)	Interferony nemají žádný známý účinek na CYP 3A4 nebo 2B6. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Interferony a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Ribavirin	Výsledky <i>in vitro</i> studií ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s ribavirinem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450, a ze studií toxicity neexistují žádné důkazy, že ribavirin indukuje jaterní enzymy. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Ribavirin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Telvivudin	Telvivudin není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymatického systému cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické dráze telvivudinu není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Telvivudin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Není pozorován žádný významný vliv na farmakokinetické parametry cimetidinu. Nevirapin C_{\min} ↑ 1,07	Cimetidin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
ANTITROMBOTIKA		
Warfarin	Interakce mezi nevirapinem a antitrombotickým přípravkem warfarinem je komplexní, s potenciálem jak pro nárůst tak pro pokles času koagulace při současném podávání.	Je nutná pečlivá monitorace úrovně antikoagulace.
KONTRACEPTIVA		
Depo- medroxyprogesteron- acetát (DMPA) 150 mg každé 3 měsíce	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{\max} ↑ 1,20	Současné podávání přípravku Viramune neměnilo supresivní efekt DMPA na ovulaci. DMPA a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Perorální hormonální kontraceptiva nesmí být používána jako jediná metoda kontracepce u žen užívajících přípravek Viramune (viz bod 4.4). Nebyly stanoveny přiměřené dávky hormonálních kontraceptiv (perorálních nebo v jiné formě aplikace) jiných než DMPA v kombinaci s přípravkem Viramune s ohledem na bezpečnost a účinnost.
Norethisteron (NET) 1,0 mg 1x denně	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDY		
Methadon individuální dávkování u pacienta	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 – 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	U pacientů na léčbě methadonem, u kterých je zahajována léčba přípravkem Viramune, musí být monitorovány projevy abstinčního syndromu z odvykání narkotik a dávkování methadonu musí být příslušným způsobem upraveno.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná	Sérové hladiny nevirapinu se mohou snížit současným podáváním rostlinného přípravku z třezalky tečkované (<i>Hypericum perforatum</i>). To je dáno tím, že třezalka indukuje enzymy metabolizující léčivý přípravek a/nebo jeho transportní proteiny.	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se nesmí současně podávat s přípravkem Viramune (viz bod 4.3). Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, zkontrolujte hladiny nevirapinu a, pokud je to možné, hladinu viru a podávání třezalky ukončete. Hladiny nevirapinu mohou po ukončení podávání třezalky tečkované stoupnout. Může nastat nutnost úpravy dávky přípravku Viramune. Indukční efekt může po ukončení léčby třezalkou tečkovanou přetrvávat nejméně dva týdny.

Další informace:

Metabolity nevirapinu: Studie s lidskými jaterními mikrozómy prokázaly, že tvorba hydroxylovaných metabolitů nevirapinu nebyla ovlivněna dapsonem, rifabutinem, rifampicinem a trimethoprim/sulfamethoxazolem. Ketokonazol a erythromycin významně inhibovaly tvorbu hydroxylovaných metabolitů nevirapinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku by neměly užívat perorální antikoncepční přípravky jako jedinou metodu antikoncepce, protože nevirapin může snížit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Aktuálně dostupné údaje u těhotných žen nespovídají pro malformace nebo fetoneonatalní toxicitu. Dosud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. Ve studiích reprodukce u březích potkanů a králíků nebyla zjištěna žádná zjevná teratogenita (viz bod 5.3). Adekvátní údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. Při předepisování nevirapinu těhotným ženám je nutno postupovat opatrně (viz bod 4.4). Protože hepatotoxicita je častější u žen s počtem buněk CD4 vyšším než 250 buněk/mm³ s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě (50 nebo více kopií/ml), je třeba při terapeutickém rozhodnutí brát tyto okolnosti v úvahu (viz bod 4.4). Není dostatek údajů pro potvrzení, že absence zvýšeného rizika toxicity, které je pozorováno u již léčených žen na začátku léčby nevirapinem s nedetekovatelnou virovou náloží (méně než 50 kopií/ml HIV-1 v plazmě) a počtem CD4+ buněk nad 250 buněk/mm³, se také vztahuje na těhotné ženy. Všechny randomizované studie hodnotící tuto problematiku výslovně vyřazovaly těhotné ženy a těhotné ženy byly rovněž nedostatečně zastoupeny v kohortních studiích i metaanalýzách.

Kojení

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity byly zjištěny důkazy svědčící pro vznik poruch fertility potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Specifické studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pacienti by však měli být upozorněni na to, že se během léčby přípravkem Viramune může vyskytnout únava. Proto se při řízení vozidel nebo obsluze strojů doporučuje zvýšená opatrnost. Pokud pacienti pociťují únavu, měli by se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve vztahu k léčbě přípravkem Viramune ve všech klinických studiích byly vyrážka, alergické reakce, hepatitida, abnormální jaterní testy, nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, únava, horečka, bolest hlavy a svalů.

Zkušební po uvedení přípravku na trh ukázaly, že nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, závažná hepatitida/jaterní selhání a poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovaná vyrážkou s konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím vyžadujícím přísné monitorování (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků

Byly zaznamenány následující nežádoucí účinky, které mohou mít případný vztah k podávání Viramune. Odhady frekvence výskytu jsou založeny na údajích shromážděných z klinických studií v případech, kdy se jednalo o příčinný vztah k podávání Viramune.

Četnost nežádoucích účinků je definována za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté granulocytopenie
Méně časté anémie

Poruchy imunitního systému

Časté hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce, angioedému, kopřivky)
Méně časté anafylaktická reakce
Vzácné poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

Poruchy nervového systému

Časté bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem

Poruchy jater a žlučových cest

Časté hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (1,9%)
Méně časté žloutenka
Vzácné fulminantní hepatitida (může být fatální)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté vyrážka (12,5%)
Méně časté Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (může být fatální) (0,2%),
angioedém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté bolest svalů, bolest kloubů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté pyrexie, únava

Vyšetření

Časté abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení transamináz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gamaglutamyltransferázy; zvýšení jaterního enzymu; hypertransaminazemie)
Méně časté snížení hladiny fosforu v krvi, zvýšení krevního tlaku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve studii 1100.1090, ve které byla zaznamenána většina souvisejících nežádoucích účinků (n = 28), měli pacienti léčení placebem vyšší výskyt granulocytopenie (3,3%) než pacienti léčení nevirapinem (2,5%).

Anafylaktická reakce byla zjištěna při sledování po uvedení na trh, ale nebyla pozorována v randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích. Četnost výskytu byla odvozena ze statistické kalkulace na základě celkového počtu pacientů léčených nevirapinem v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (n = 2718).

Pokles krevního fosforu a zvýšení krevního tlaku byly pozorovány v klinických studiích při současném podávání tenofoviru/emtricitabinu.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Jestliže byl nevirapin použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky: pankreatitida, periferní neuropatie a trombocytopenie. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je nevirapin použit v kombinaci s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny léčbou nevirapinem. Vzácně byly hlášeny syndromy hepatorenálního selhání.

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Kůže a podkožní tkáň

Nejběžnějším projevem toxicity nevirapinu je kožní vyrážka, v režimech kombinované léčby v kontrolovaných studiích se objevila kožní vyrážka ve spojitosti s Viramune u 12,5% pacientů.

Kožní vyrážky jsou obvykle mírné až středně těžké, mají charakter makulopapulózních erytematózních kožních erupcí svědicích nebo nesvědicích, jsou lokalizovány na trupu, tváři a končetinách. Byly hlášeny reakce přecitlivělosti (anafylaktické reakce, angioedém a kopřivka).

Vyrážky vyskytující se samotné nebo v souvislosti s polékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovanými vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce.

U pacientů léčených nevirapinem se objevují závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Byly zaznamenány fatální případy SJS, TEN a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Většina závažných vyrážek se objevila v průběhu prvních 6 týdnů léčby, některé z těchto případů vyžadovaly hospitalizaci. U jednoho pacienta bylo třeba provést chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

Hepatobiliární

Nejčastěji pozorovanými abnormalitami laboratorních testů je zvýšení hodnot jaterních testů včetně ALT, AST, GMT, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Asymptomatická zvýšení GMT jsou nejčastější.

Byly hlášeny případy žloutenky. U pacientů léčených nevirapinem byly popsány případy hepatitidy (těžké a život ohrožující hepatotoxicity, včetně fatální fulminantní hepatitidy). Zvýšené hodnoty jaterních testů byly nejlepším ukazatelem v předpovědi vzniku závažné jaterní příhody. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje přísné monitorování (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Na základě zkušeností z klinických studií s 361 dětskými pacienty, z nichž většina dostávala kombinovanou léčbu se zidovudinem a/nebo didanosinem, bylo shledáno, že v souvislosti s léčbou nevirapinem byly nejčastější nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých pacientů. Granulocytopenie byla u dětí pozorována častěji. V otevřené klinické studii (ACTG 180) bylo vyhodnoceno, že granulocytopenie souvisí s podávaným léčivým přípravkem, když se vyskytla u 5 z 37 pacientů (13,5%). Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii ACTG 245 byla četnost závažné granulocytopenie související s podávaným léčivým přípravkem 1,6% (u 5 z 305 pacientů). U této skupiny populace byly zaznamenány ojedinělé případy Stevens-Johnsonova syndromu či Stevens-Johnsonova syndromu spolu s toxickou epidermální nekrolýzou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování nevirapinem neexistuje žádné známé antidotum. Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Viramune v rozsahu dávek od 800 do 6 000 mg na den při podávání po dobu až 15 dní. U pacientů se předávkování projevovalo otoky, erythema nodosum, únavou, horečkou, bolestí hlavy, nespavostí, nauzeou, plicní infiltrací, kožní vyrážkou, závratěmi, zvracením, zvýšením transamináz a úbytkem tělesné hmotnosti. Po přerušení terapie nevirapinem tyto účinky mizí.

Pediatrická populace

Byl hlášen jeden případ silného neúmyslného předávkování novorozence. Podaná dávka byla 40násobek doporučené dávky 2 mg/kg/den. Byla zjištěna mírná izolovaná neutropenie a hyperlaktatemie, které spontánně vymizely během jednoho týdne bez klinických komplikací. Rok poté vývoj dítěte zůstal normální.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika k systémovému užití, nenukleozidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód J05AG01

Mechanismus účinku

Nevirapin je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) viru HIV-1. Nevirapin je nekompetitivní inhibitor HIV-1 reverzní transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibiční účinek na reverzní transkriptázu viru HIV-2 nebo na eukaryotické DNA polymerázy alfa, beta, gama nebo delta.

Antivirová aktivita *in vitro*

Hodnota mediánu EC₅₀ nevirapinu (50% inhibiční koncentrace) byla 63 nmol proti panelu skupiny M HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, F, G, a H a cirkulujících rekombinantních forem (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG a CRF12_BF replikujících se v lidských embryonálních ledvinových buňkách 293 (buňky HEK 293). U panelu 2 923 klinických HIV-1 izolátů převážně podtypu B byla průměrná hodnota EC₅₀ 90 nmol. Podobné hodnoty EC₅₀ jsou zjištěny, když se antivirová aktivita nevirapinu měří v mononukleárních buňkách periferní krve, v makrofázích odvozených z monocytů nebo v lymfoblastoidní buněčné linii. V buněčné kultuře nevykázal nevirapin žádnou antivirovou aktivitu proti izolátům HIV-1 skupiny O nebo izolátům HIV-2.

Nevirapin v kombinaci s efavirenzem vykazoval silnou antagonistickou aktivitu vůči HIV-1 *in vitro* (viz bod 4.5) a působil aditivně až antagonisticky s inhibitorem proteáz ritonavirem a s inhibitorem fúze enfuvirtidem. Nevirapin vykazoval aditivní až synergickou aktivitu proti HIV-1 v kombinaci s inhibitory proteáz amprenavirem, atazanavirem, indinavirem, lopinavirem, sachinavirem a tipranavirem a s NRTI abakavirem, didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofoviem a zidovudinem. Aktivita nevirapinu proti HIV-1 byla *in vitro* antagonizována léčivým přípravkem proti viru hepatitidy B (HBV) adefovirem a léčivým přípravkem proti viru hepatitidy C (HCV) ribavirinem.

Rezistence

V buněčné kultuře se objevují HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí (100 - 250x) vůči nevirapinu. Genotypová analýza prokázala mutace Y181C a/nebo V106A genu HIV-1 RT v závislosti na kmeni viru a použité buněčné linii. Čas do vzniku rezistence vůči nevirapinu v buněčné kultuře se nezměnil, když selekce zahrnovala nevirapin v kombinaci s několika dalšími NNRTI.

Genotypová analýza izolátů od pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, u kterých došlo k virologickému selhání (n=71), a kteří dostávali nevirapin jednou denně (n=25) nebo dvakrát denně (n=46) v kombinaci s lamivudinem a stavudinem po dobu 48 týdnů, ukázala, že izoláty od 8/25 respektive od 23/46 pacientů obsahovaly jednu nebo více z následujících substitucí, spojených s rezistencí vůči NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

Zkřížená rezistence

In vitro byl pozorován rychlý vznik kmenů viru HIV zkříženě rezistentních na NNRTI. Po virologickém selhání nevirapinu se očekává zkřížená rezistence k efavirenzu. V závislosti na výsledcích testů rezistence může být následně použit režim obsahující etravirin. Zkřížená rezistence mezi nevirapinem a inhibitory HIV proteázy, inhibitory HIV integrázy nebo inhibitory vstupu HIV je nepravděpodobná, protože cíle zúčastněných enzymů jsou odlišné. Podobně je nízký i potenciál na zkříženou rezistenci mezi nevirapinem a NRTI, protože molekuly mají odlišná vazebná místa na reverzní transkriptáze.

Klinické výsledky

Viramune bylo hodnoceno u pacientů dosud neléčených i u pacientů již léčených.

Studie u dosud neléčených pacientů

Studie 2NN

Dvojitá nenukleosidová studie 2 NN byla randomizovaná otevřená multicentrická prospektivní studie srovnávající nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy nevirapin, efavirenz a oba léčivé přípravky užívané společně.

1216 pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA > 5000 kopií/ml ve výchozím stavu bylo rozřazeno k užívání přípravku Viramune 400 mg jednou denně, přípravku Viramune 200 mg dvakrát denně, efavirenzu 600 mg jednou denně nebo přípravku Viramune (400 mg) a efavirenzu (800 mg) jednou denně, plus stavudinu a lamivudinu po dobu 48 týdnů. Primární koncový ukazatel, selhání léčby, byl definován jako pokles plazmatické hladiny HIV-1 RNA v prvních 12 týdnech menší než 1 log₁₀ nebo dvě po sobě jdoucí měření více než 50 kopií/ml od 24. týdne dále nebo progresse onemocnění.

Medián věku byl 34 let a asi 64% pacientů tvořili muži, medián počtu CD4 buněk byl 170 buněk na mm³ ve skupině přípravku Viramune dvakrát denně a 190 buněk na mm³ ve skupině efavirenzu. Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné významné rozdíly v demografických a výchozích charakteristikách.

Předem určené srovnávání primární účinnosti probíhalo mezi léčebnou skupinou s přípravkem Viramune dvakrát denně a léčebnou skupinou s efavirenzem.

Dávkovací režim nevirapinu dvakrát denně a dávkovací režim efavirenzu nebyly významně odlišné (p=0,091) z hlediska účinnosti měřené výskytem selhání léčby nebo kteroukoliv složku selhání léčby včetně virologického selhání.

Společné užívání nevirapinu (400 mg) plus efavirenz (800 mg) bylo spojováno s nejvyšší četností klinických nežádoucích příhod a s nejvyšším podílem selhání léčby (53,1%). Jelikož režim nevirapinu plus efavirenz neměl přídatnou účinnost a způsoboval více nežádoucích příhod než oba léčivé přípravky podávané jednotlivě, nedoporučuje se tento dávkovací režim.

20% pacientů, kteří byli přiřazeni do skupiny, kde byl podáván nevirapin dvakrát denně, a 18% pacientů, kterým byl podáván efavirenz, měli alespoň jednu klinickou nežádoucí příhodu stupně 3 nebo 4. Klinická hepatitida hlášená jako klinická nežádoucí příhoda se objevila u 10 (2,6%) pacientů ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a u 2 (0,5%) pacientů ve skupině s efavirenzem. Poměr pacientů s alespoň jednou laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 byl 8,3% ve skupině s nevirapinem v dávkování dvakrát denně a 4,5% pro efavirenz. Z pacientů s laboratorní jaterní toxicitou stupně 3 nebo 4 bylo ve skupině s nevirapinem dvakrát denně 6,7% současně nakažených virem hepatitidy B a 20% virem hepatitidy C, ve skupině s efavirenzem bylo 5,6% současně nakažených virem hepatitidy B a 11,1% virem hepatitidy C.

Tříletá následná studie 2NN

Jde o retrospektivní multicentrickou studii srovnávající 3-letou antivirovou účinnost přípravku Viramune a efavirenzu v kombinaci se stavudinem a lamivudinem u pacientů ze studie 2NN od 49. týdne do 144. týdne. Pacienti, kteří se účastnili studie 2NN a byli stále aktivně sledováni ve 48. týdnu, kdy studie skončila, a byli nadále léčeni na klinice provádějící studii, byli požádáni o účast v této následné studii. Primární koncové ukazatele studie (procento pacientů se selháním léčby) a sekundární koncové ukazatele studie, stejně jako základní terapie, byly podobné jako v původní studii 2NN.

V této studii byla zdokumentována setrvalá odpověď na Viramune po dobu nejméně tří let a byla demonstrována rovnocennost v rozsahu 10% mezi přípravkem Viramune 200 mg dvakrát denně a efavirenzem, pokud jde o selhání léčby. Jak primární ($p = 0,92$) tak sekundární koncové ukazatele nevykázaly žádné statisticky významné rozdíly mezi efavirenzem a přípravkem Viramune 200 mg dvakrát denně.

Studie u již léčených pacientů

Studie NEFA

Studie NEFA je kontrolovaná prospektivní randomizovaná studie, která hodnotila možnosti léčby u pacientů, kteří z léčebného režimu, jehož základem jsou inhibitory proteázy (PI), a kteří mají nedetekovatelnou nálož (viru), přecházejí na přípravek Viramune, efavirenz nebo abakavir. Studie randomizovaně přidělila 460 dospělých pacientů, kteří užívali dva nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy a alespoň jeden PI, a jejichž plazmatické hladiny HIV-1 RNA byly nižší než 200 kopií/ml nejméně po dobu šesti předcházejících měsíců, k přechodu z PI na přípravek Viramune (u 155 pacientů), efavirenz (u 156 pacientů) nebo abakavir (u 149 pacientů). Primární koncový ukazatel studie byl úmrtí, progresse do syndromu získaného imunodeficitu (AIDS) nebo zvýšení hladiny HIV-1 RNA na 200 kopií na mililitr nebo více. Po 12 měsících byl odhad pravděpodobnosti dosažení koncového ukazatele podle Kaplan-Meierové 10% ve skupině přípravku Viramune, 6% ve skupině efavirenzu a 13% ve skupině abakaviru ($p=0,10$ podle analýzy podle původního léčebného záměru = podle ITT analýzy).

Celkový výskyt nežádoucích příhod byl významně nižší (61 pacientů neboli 41%) ve skupině s abakavirem než ve skupině s nevirapinem (83 pacientů neboli 54%) nebo ve skupině s efavirenzem (89 pacientů neboli 57%). Významně méně pacientů ve skupině s abakavirem (9 pacientů neboli 6%) než ve skupině s nevirapinem (26 pacientů neboli 17%) nebo ve skupině s efavirenzem (27 pacientů neboli 17%) přestalo užívat hodnocený léčivý přípravek z důvodu nežádoucích příhod.

Perinatální přenos

Byly provedeny četné studie zkoumající podávání Viramune, pokud jde o perinatální přenos, zejména studie HIVNET 012. Tato studie ukázala významné snížení přenosu při použití jednorázové dávky nevirapinu (13,1 % ($n = 310$) ve skupině Viramune oproti 25,1 % ($n = 308$) u skupiny s ultrakrátkým podáváním zidovudinu ($p = 0,00063$). Monoterapie pomocí Viramune byla spojena s vývojem rezistence vůči NNRTI. Jednorázová dávka nevirapinu u matky nebo kojence může vést ke snížení účinnosti, pokud je později během 6 měsíců či dříve u těchto pacientů zaveden léčebný režim proti viru HIV, který zahrnuje nevirapin. Kombinací jiných antiretrovirů s jednorázovou dávkou nevirapinu se nebezpečí rezistence vůči nevirapinu snižuje. Pokud jsou k dispozici jiné antiretrovirové léky, je nutno režim jednorázové dávky Viramune kombinovat s jinými účinnými antiretrovirovými (jak se doporučuje v mezinárodně uznávaných pokynech).

Klinický význam těchto údajů pro evropskou populaci nebyl stanoven. Navíc v případě podávání Viramune v jedné dávce k prevenci vertikálního přenosu infekce virem HIV-1 nelze vyloučit u matky i dítěte riziko vzniku hepatotoxicity.

Pediatriká populace

Výsledky 48týdenní analýzy jihoafrické studie BI 1100.1368 potvrdily, že dávky 4 nebo 7 mg/kg nebo 150 mg/m² nevirapinu byly dobře tolerovány a byly účinné v léčbě pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirovými. Výrazné procentuální zlepšení počtu CD4+ buněk bylo pozorováno během

48. týdne u obou skupin dávkování. Také oba dávkovací režimy byly účinné ve snížení virové nálože. V této 48týdenní studii nebyly ani v jedné skupině pozorovány žádné neočekávané nálezy týkající se bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Viramune tablety a perorální suspenze mají srovnatelnou biologickou dostupnost a jsou zaměnitelné v dávkách do 200 mg.

Absorpce: Nevirapin je snadno absorbován (>90%) po perorálním podání u zdravých dobrovolníků i u dospělých s infekcí virem HIV-1. Absolutní biologická dostupnost u 12 zdravých dobrovolníků po jednorázové dávce byla $93 \pm 9\%$ (směrodatná odchylka) u tablet 50 mg a $91 \pm 8\%$ pro perorální roztok. Vrcholové plazmatické koncentrace $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ($7,5 \mu\text{mol}$) byly dosaženy po 4 hodinách po jednorázové dávce 200 mg. Po opakovaném podávání jevíly vrcholové koncentrace nevirapinu lineární nárůst v dávkovém rozmezí 200 až 400 mg/den. Údaje získané z literatury vycházející z poznatků u 20 HIV infikovaných pacientů svědčí o tom, že v rovnovážném stavu činí C_{max} $5,74 \mu\text{g/ml}$ (5,00-7,44) a C_{min} $3,73 \mu\text{g/ml}$ (3,20-5,08) s AUC $109,0 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (96,0-143,5) u pacientů při dávce 200 mg nevirapinu 2x denně. Ostatní publikovaná data podporují tyto závěry. Dlouhodobá účinnost je pravděpodobnější u pacientů, u nichž dolní hranice přesáhne $3,5 \mu\text{g/ml}$.

Distribuce: Nevirapin je lipofilní a při fyziologickém pH je v podstatě neionizovaný. Po intravenózním podání zdravým dospělým byl distribuční objem nevirapinu (V_{dss}) $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$, což naznačuje, že nevirapin je rozsáhle distribuován v lidském těle. Nevirapin snadno přestupuje transplacentárně a je nalezen v mateřském mléce. Je asi ze 60 % vázán na plazmatické proteiny v rozmezí plazmatických koncentrací 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Koncentrace nevirapinu v lidském mozkomíšním moku ($n=6$) byly 45 % ($\pm 5\%$) koncentrací v plazmě; tento poměr je přibližně roven frakci nevázané na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace: Studie *in vivo* u člověka a *in vitro* studie na humánních jaterních mikrozomech prokázaly, že nevirapin je rozsáhle biotransformován oxidativním metabolismem cytochromu P450 na několik hydroxylovaných metabolitů. Studie *in vitro* na humánních jaterních mikrozomech naznačují, že oxidativní metabolismus nevirapinu je zprostředkován primárně izoenzymy z CYP3A rodiny cytochromu P450, ačkoliv další izoenzymy mohou hrát vedlejší roli. V bilančně-exkreční zátěžové studii u osmi zdravých mužských dobrovolníků byl nevirapin podáván do dosažení rovnovážného stavu v dávce 200 mg 2x denně a poté byla podána jednotlivá dávka 50 mg radioaktivně značeného ^{14}C -nevirapinu. Znovu bylo zachyceno přibližně $91,4 \pm 10,5\%$ radioaktivní dávky, z toho v moči $81,3 \pm 11,1\%$, což značí primárně renální cestu vylučování ve srovnání se stolicí ($10,1 \pm 1,5\%$). Více než 80 % radioaktivní dávky v moči tvořily hydroxylované metabolity konjugované s glukuronidem. Primární cestu biotransformace a eliminace nevirapinu u člověka tedy představuje jeho metabolizace cytochromem P450, glukuronidace a močové vylučování glukuronidovaných metabolitů. Pouze malá část (< 5 %) radioaktivity v moči (která představuje < 3 % celkové dávky) byla tvořena mateřskou sloučeninou; proto tedy renální vylučování hraje minimální roli v eliminaci mateřské sloučeniny.

Bylo prokázáno, že nevirapin je induktorem jaterních metabolických enzymů - cytochromu P450. Farmakokinetika autoindukce je charakterizována přibližně 1,5 - 2násobným nárůstem clearance nevirapinu v průběhu perorálního podávání od jedné izolované dávky po podávání trvající dva až čtyři týdny v dávce 200 - 400 mg/den. Autoindukce též vyvolává korespondující snížení poločasu terminální fáze nevirapinu v plazmě z přibližně 45 hodin (při jednorázové dávce) na přibližně 25-30 hodin po opakovaném podávání dávek 200-400 mg/den.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetika nevirapinu po jeho jednorázovém podání byla porovnáována u 23 pacientů s mírnou ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), středně závažnou ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) nebo závažnou ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) poruchou renálních funkcí, při renálním postižení nebo v konečném stadiu renálního onemocnění, které vyžaduje léčbu dialýzou, a u 8 pacientů s normální renální funkcí ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Renální postižení (mírné, středně závažné, závažné) nevedlo k žádné významné změně farmakokinetiky nevirapinu. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění léčených dialýzou však došlo v průběhu jednotýdenní expoziční periody k 43,5 % poklesu AUC nevirapinu. Došlo též ke kumulaci hydroxymetabolitů nevirapinu v plazmě. Výsledky naznačují, že přídatná léčba nevirapinem dodatečnou dávkou 200 mg Viramune po každé dialýze by pomohla kompenzovat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování nevirapinu.

Porucha funkce jater: Byla provedena studie rovnovážného stavu, která porovnávala 46 pacientů s mírnou (n=17; skóre Ishak 1-2), středně závažnou (n=20; skóre Ishak 3-4), nebo závažnou (n=9; skóre Ishak 5-6, Child-Pugh A u 8 pacientů, u 1 nebylo možno skóre Child-Pugh uplatnit) jaterní fibrózou jako ukazatelem zhoršení jaterní funkce.

Pacienti zařazení ve studii byli léčeni antiretrovirovou terapií, která obsahovala Viramune v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu nejméně 6 týdnů před odběrem vzorků k hodnocení farmakokinetiky. Medián délky terapie byl 3,4 roku. V této studii s opakovaným podáváním se farmakokinetika nevirapinu a jeho pěti oxidativních metabolitů neměnila.

Avšak přibližně u 15% z těchto pacientů s jaterní fibrózou byly minimální koncentrace nevirapinu vyšší než 9 000 ng/ml (dvojnásobek obvyklé průměrné koncentrace). Pacienti s poruchou funkce jater by proto měli být pečlivě sledováni, pokud jde o možné známky léčivým přípravkem navozené toxicity.

Ve studii farmakokinetiky s jednorázovým podáním dávky 200 mg nevirapinu u HIV negativních pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), bylo pozorováno významné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) nevirapinu u jednoho pacienta s ascitem ze skupiny Child-Pugh B, což naznačuje, že u pacientů se zhoršující se jaterní funkcí a s ascitem může hrozit nebezpečí akumulace nevirapinu v systémovém oběhu. Protože při opakovaném podávání nevirapin navozuje svůj vlastní metabolismus, tato studie s podáním jednotlivé dávky nemusí odrážet dopad poruchy funkce jater na farmakokinetiku nevirapinu při jeho opakovaném podávání (viz bod 4.4).

Pohlaví a starší pacienti

V mezinárodní studii 2NN byla provedena podstudie populační farmakokinetiky u 1077 pacientů, mezi kterými bylo 391 žen. U žen byla clearance nevirapinu o 13,8% nižší než u mužů. Tento rozdíl není považován za klinicky významný. Vzhledem k tomu, že ani tělesná hmotnost ani index tělesné hmotnosti (BMI) neměly vliv na clearance nevirapinu, nelze vliv pohlaví vysvětlit velikostí těla.

Farmakokinetika nevirapinu u HIV-1 infikovaných dospělých pacientů nejeví změny v závislosti na věku (v rozmezí 19 - 68 let) nebo v závislosti na rase (černé, hispánské, bílé). Podávání nevirapinu však nebylo specificky studováno u pacientů nad 65 let.

Pediatriká populace

Údaje týkající se farmakokinetiky nevirapinu byly odvozeny ze dvou hlavních zdrojů: 48týdenní pediatriká studie v Jižní Africe (BI 1100.1368) zahrnující 123 HIV-1 pozitivních pacientů, neléčených antiretrovirovými léky ve věku 3 měsíců až 16 let; a společné analýzy pěti protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrikých pacientů s AIDS (PACTG) zahrnujících 495 pacientů ve věku 14 dní až 19 let.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientů (věkové rozmezí 0,77-13,7 let) ve skupině s častými odběry krve ukázaly, že clearance nevirapinu do jisté míry stoupá se zvyšujícím se věkem v souladu se zvyšujícím se povrchem těla. Při dávkování nevirapinu 150 mg/m² 2x denně (po 2týdenní počáteční dávce 150 mg/m² 1x denně) byl geometrický průměr nebo průměr v nejnižších koncentracích nevirapinu mezi 4 – 6 µg/ml (v porovnání s daty u dospělých). Pozorovaná rozmezí koncentrací byla navíc srovnatelná mezi oběma metodami.

Společná analýza protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrických pacientů s AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 a 403 vzala v úvahu pro hodnocení pediatrických pacientů mladších 3 měsíců (n=17) zařazených do těchto PACTG studií. Pozorované plazmatické koncentrace nevirapinu byly v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých a zbytku pediatrické populace, ale byly více varabilní mezi pacienty, zejména ve druhém měsíci života.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, které by bylo odlišné od rizika pozorovaného v klinických studiích. Ve studiích kancerogenity vyvolával nevirapin vznik jatrných nádorů u potkanů a u myši. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností vyskytovaly v souvislosti s tím, že nevirapin je silným induktorem jatrných enzymů a nikoli v důsledku jeho genotoxického působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Karbomery
Methylparaben (E218)
Propylparaben (E216)
Sorbitol
Sacharóza
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek je nutno po prvním otevření spotřebovat do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dvojdílným dětským bezpečnostním uzávěrem (vnější díl z bílého polyethylenu, vnitřní díl z polypropylenu) s vložkou z polyethylenu. Jedna lahvička obsahuje 240 ml perorální suspenze.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro podávání přípravku:

Perorální suspenzi Viramune je třeba před podáním opatrně protřepat. Předepsaná dávka musí být odměřena pomocí dávkovací stříkačky. Perorální suspenze Viramune musí být spotřebována do 6 měsíců po prvním otevření lahvičky.

Likvidace:

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/97/055/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. února 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje nevirapinum 400 mg (bezvodý).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 400 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Žluté, oválné, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním. Tablety s prodlouženým uvolňováním mají rozměr 9,3 x 19,1 mm s vyraženým označením V04 na jedné straně a symbolem společnosti na straně druhé. Tableta s prodlouženým uvolňováním se nesmí dělit.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Viramune je indikováno v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku tří let a starších, které jsou schopné spolknout tabletu, infikovaných virem HIV-1 (viz bod 4.2).

Tablety s prodlouženým uvolňováním nejsou vhodné pro 14denní úvodní periodu u pacientů, kteří začínají užívat nevirapin. Měly by být užívány jiné lékové formy nevirapinu, jako jsou tablety s okamžitým uvolňováním nebo perorální suspenze (viz bod 4.2).

Většina zkušeností s podáváním Viramune je v kombinaci s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Výběr následné terapie po Viramune by měl být na základě klinické zkušenosti a testů rezistence (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Viramune má být podáváno lékaři se zkušenostmi v léčbě HIV infekce.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Viramune u pacientů, kteří začínají s léčbou nevirapinem, je jedna 200 mg tableta s okamžitým uvolňováním denně po dobu prvních 14 dní (toto úvodní dávkování by mělo být dodrženo, protože bylo prokázáno, že snižuje frekvenci výskytu kožní vyrážky), následovaná dávkou

jedna tableta 400 mg s prodlouženým uvolňováním denně v kombinaci s nejméně dvěma dalšími antiretrovirovými přípravky.

Pacienti, kteří užívají dávkovací režim Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně:

Pacienti, kteří jsou již léčeni dávkou Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky mohou být převedeni na Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky bez úvodní periody s Viramune s okamžitým uvolňováním.

Viramune je třeba kombinovat s nejméně dvěma dalšími antiretrovirovými přípravky. U současně podávaných léčiv je třeba dodržovat doporučené dávky uvedené výrobcem přípravku.

Pokud si pacient uvědomí, že zapomněl užít dávku do 12 hodin od doby, kdy si měl dávku vzít, měl by dávku užít co nejdříve. Pokud již uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy si měl dávku vzít, měl by užít až další dávku v obvyklém čase.

Pediatrická populace

Použití u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících

Na základě dávkovacích doporučení pro pediatrické pacienty lze přípravek Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním podávat také dětem podle dávkovacího schématu pro dospělé, pokud:

- jsou ve věku 8 let a starší s hmotností 43,8 kg nebo více nebo
- jsou mladší než 8 let s hmotností 25 kg nebo více nebo
- jejich tělesný povrch je 1,17 m² nebo více na základě přepočtu podle Mostellera

Použití u dětí mladších 3 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním u dětí mladších než 3 roky nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pro děti mladší než 3 roky a pro všechny další skupiny podle věku, tělesné hmotnosti a BSA je k dispozici léková forma perorální suspenze s okamžitým uvolňováním (viz příslušný Souhrn údajů o přípravku).

Případy, kdy je třeba upravit dávkování přípravku

Celková denní dávka nesmí během léčby nikdy přesáhnout 400 mg u žádného pacienta. Pacientům je třeba zdůraznit nutnost užívat přípravek Viramune každý den tak, jak je předepsáno.

U pacientů, u kterých se objevila kožní vyrážka během úvodní 14denní periody, by se nemělo začínat s léčbou přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním dokud vyrážka nevymizí. Výskyt ojedinělé vyrážky by měl být pozorně sledován (viz bod 4.4). Přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním v dávkovacím režimu jednou denně by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti, kteří přeruší užívání nevirapinu na více než 7 dní, by měli znovu začít s doporučeným dávkovacím režimem za užití úvodního dávkování přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním po dobu 2 týdnů.

Projevy toxicity, které vyžadují přerušování užívání Viramune (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Podávání nevirapinu nebylo specificky studováno u pacientů nad 65 let.

Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje dialýzu, se doporučuje podání dodatečné dávky 200 mg nevirapinu s okamžitým uvolňováním po každé dialýze. U pacientů s clearance kreatinu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování, viz bod 5.2. U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří podstupují dialýzu, se doporučuje po každé dialýze podat dodatečnou dávku přípravku Viramune perorální suspenze nebo Viramne tablety s okamžitým uvolňováním. Tato dodatečná dávka představuje 50% doporučené denní dávky přípravku Viramune perorální suspenze nebo Viramune tablety s okamžitým uvolňováním, což pomůže vyrovnat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyly studovány u pacientů s poruchou funkce ledvin a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

Porucha funkce jater

Nevirapin nesmí být podáván u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C, viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyly studovány u pacientů s poruchou funkce jater a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

Způsob podání

Tablety s prodlouženým uvolňováním by měly zapíjeny tekutinou a nesmí se rozlamovat ani žvýkat. Přípravek Viramune může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Opakované podávání přípravku Viramune pacientům, u kterých došlo k trvalému ukončení léčby z důvodu vývoje těžké kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky, reakcemi hypersenzitivity nebo klinicky zjištěnou hepatitidou vyvolanou nevirapinem

Pacienti se závažným jaterním poškozením (Child-Pugh C) nebo pacienti, kteří před léčbou dosahují hodnoty AST nebo ALT >5 násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT tj. <5 násobek horní hranice laboratorní normy

Opakované podávání přípravku Viramune pacientům, u kterých během léčby nevirapinem došlo k nárůstu hodnot AST nebo ALT na >5 násobek horní hranice laboratorní normy a u kterých se projevil rychlý návrat abnormalit jaterních testů po opětovném zahájení léčby nevirapinem (viz bod 4.4)

Současné užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést k riziku snížení koncentrace nevirapinu v plazmě a ke snížení jeho klinických účinků (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Viramune by mělo být podáváno v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1). Přípravek Viramune by neměl být užíván jako jediné aktivní antiretrovirotikum, neboť se ukázalo, že monoterapie jakýmkoli antiretrovirotikem vede k virové rezistenci.

Prvních 18 týdnů léčby nevirapinem je kritickým obdobím vyžadujícím pečlivé sledování pacienta k odhalení případných projevů závažných a život ohrožujících kožních reakcí (včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)) a závažné hepatitidy/jaterního selhání. Nejvyšší riziko výskytu jaterních a kožních reakcí je v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Avšak riziko výskytu jaterních příhod přetrvává i po tomto období a sledování pacientů by mělo pokračovat v častých intervalech. Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk (>250/mm³ u dospělých žen a >400/mm³ u dospělých mužů) na počátku léčby nevirapinem jsou spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích účinků, jestliže má pacient detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, tj. koncentraci >50 kopií/ml, při zahájení léčby nevirapinem. Protože byla pozorována závažná a život ohrožující hepatotoxicita v kontrolovaných a nekontrolovaných studiích převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší, neměla by být léčba nevirapinem zahájena u dospělých žen s počtem CD4+ buněk větším než 250 buněk/mm³ a u dospělých mužů s počtem CD4+ větším než 400 buněk/mm³, kteří mají detekovatelnou plazmatickou HIV-1 RNA, ledaže by přínos převážil riziko.

V některých případech hepatální poškození postupovalo navzdory přerušení léčby. Pacienti se známky nebo příznaky hepatitidy, závažné kožní reakce nebo reakcí hypersenzitivity musí přerušit léčbu nevirapinem a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Léčba nevirapinem nesmí být znovu zahájena po závažných hepatálních a kožních reakcích nebo reakcích hypersenzitivity (viz bod 4.3).

Kromě toho musí být přesně dodrženy dávky, zvláště v úvodní 14denní periodě (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně fatálních případů, se objevily u pacientů léčených nevirapinem převážně během prvních 6 týdnů léčby. Patří mezi ně případy Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a reakce hypersenzitivity charakterizované vyrážkou, konstitučními nálezy a viscerálním postižením. Pacienti by měli být intenzivně sledováni během prvních 18 týdnů léčby. Pacienti by měli být pozorně sledováni při výskytu ojediné vyrážky. Léčba nevirapinem musí být trvale přerušena u pacientů, u nichž došlo k rozvoji závažné kožní vyrážky nebo vyrážky provázené konstitučními příznaky (jako horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličejí, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost), včetně Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. Podávání nevirapinu musí být trvale přerušeno u pacientů s projevy hypersenzitivity (charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky plus viscerálním postižením jako hepatitida, eosinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce), viz bod 4.4.

Podávání Viramune ve vyšších než doporučených dávkách může zvýšit četnost a závažnost kožních reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním přípravku Viramune.

Současné užívání prednisonu (40 mg/den po dobu prvních 14 dnů léčby přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním) neukázalo snížení výskytu vyrážky spojené s podáváním nevirapinu a může být spojováno se zvýšením výskytu a závažnosti vyrážky během prvních 6 týdnů léčby nevirapinem.

Byly identifikovány některé rizikové faktory vedoucí k rozvoji závažných kožních reakcí, které zahrnují nedodržení dávky 200 mg denně při úvodním dávkování a dlouhou dobu mezi počátkem příznaků a

upozorněním lékaře. Bylo zjištěno, že ženy jsou vzhledem k rozvoji vyrážky rizikovější než muži, bez ohledu na to, zda jim nevirapin je či není v terapii podáván.

Pacienty je nutno informovat, že hlavním toxickým projevem nevirapinu je kožní vyrážka. Musí být poučeni, že je třeba ihned upozornit lékaře na výskyt jakékoli vyrážky a že všechny kožní vyrážky musí být lékaři bezodkladně hlášeny. Většina vyrážek spojená s podáváním nevirapinu se objevuje v prvních 6 týdnech léčby. Proto je v tomto období nutno u pacientů pečlivě kontrolovat výskyt kožních změn.

Pacienti musí být informováni, že nesmí začít s užíváním přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním, dokud nevymizí jakákoli vyrážka, která se objevila během úvodní dvoutýdenní periody léčby přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním. Dávkovací režim 200 mg jednou denně přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním by neměl být podáván déle než 28 dní, v této době by měla být nalezena alternativní léčba vzhledem k možnému riziku poddávkování a rezistence.

Pacienti se závažnou vyrážkou nebo s vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky, jako je horečka, tvorba puchýřů, ústní léze, konjunktivitida, otoky v obličeji, svalové nebo kloubní bolesti nebo celková malátnost, musí přerušit léčbu přípravkem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U těchto pacientů nesmí být léčba nevirapinem opět zahájena.

U pacientů s podezřením na rozvoj kožní vyrážky spojené s užíváním nevirapinu je třeba provést vyšetření jaterních funkcí. Pacientům se středním až závažným zvýšením hodnot (AST nebo ALT >5násobek horní hranice laboratorní normy) by mělo být podávání nevirapinu trvale ukončeno.

Jestliže se vyskytnou reakce hypersenzitivity, charakterizované vyrážkou provázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie, plus viscerální postižení jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce, musí být léčba nevirapinem trvale přerušena a nesmí být opět zahájena (viz bod 4.3).

Jaterní reakce

U pacientů léčených nevirapinem se může vyskytnout těžká, život ohrožující hepatotoxicita, včetně fulminantní fatální hepatitidy. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje bedlivé sledování. Nejvyšší riziko výskytu jaterních reakcí existuje v průběhu prvních 6 týdnů léčby. Nicméně riziko trvá přes toto období a sledování pacientů je nutné v častých intervalech v průběhu další léčby.

Byla pozorována rhabdomyolýza u pacientů s kožními a/nebo jaterními reakcemi spojenými s užíváním nevirapinu.

Zvýšené hodnoty AST nebo ALT na hodnoty $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy a/nebo současná infekce hepatitidy B a/nebo C při zahájení antiretrovirové léčby jsou obecně spojeny s vyšším rizikem jaterních nežádoucích reakcí v průběhu antiretrovirové léčby při režimech dávkování nevirapinu.

Ženské pohlaví a zvýšené hodnoty CD4+ buněk jsou na začátku léčby nevirapinem u dosud neléčených pacientů spojeny se zvýšeným rizikem výskytu jaterních nežádoucích účinků. V retrospektivní analýze dat získaných z klinických studií u pacientů s přípravkem Viramune tablety s okamžitým uvolňováním bylo riziko výskytu symptomatických jaterních poruch často spojených s vyrážkou u žen třikrát vyšší než u mužů (5,8 % proti 2,2 %). Dosud neléčení pacienti mužského i ženského pohlaví s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě s vyšším počtem CD4+ buněk na počátku léčby nevirapinem mají vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních poruch spojených s nevirapinem. Převážně u pacientů s plazmatickou HIV-1 virovou náloží 50 kopií/ml nebo vyšší bylo nalezeno, že ženy s počtem CD4+ buněk > 250 buněk/mm³ měly 12x vyšší riziko výskytu symptomatických jaterních nežádoucích účinků ve srovnání s ženami

s počtem CD4+ buněk < 250 buněk/mm³ (11,0 % proti 0,9 %). Zvýšené riziko bylo pozorováno u mužů s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě a s počtem CD4+ buněk >400 buněk/mm³ (6,3 % proti 1,2 % u mužů s počtem CD4+ buněk <400 buněk/mm³). Toto zvýšené riziko toxicity na základě hodnoty počtu CD4+ buněk nebylo zjištěno u pacientů s nedetekovatelnou (tj. <50 kopií/ml) plazmatickou virovou náloží.

Pacienti by měli být poučeni, že jaterní reakce jsou závažným toxickým projevem nevirapinu a vyžadují pečlivé sledování během prvních 18 týdnů léčby. Měli by být informováni, že při výskytu příznaků odpovídajících hepatitidě musí přerušit léčbu nevirapinem a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, která by měla zahrnovat jaterní testy.

Monitorování jaterních funkcí

Před zahájením léčby nevirapinem je třeba vyšetřit laboratorní hodnoty, včetně jaterních testů, a poté je během léčby ve vhodných intervalech kontrolovat.

Při podávání nevirapinu byly zaznamenány abnormální jaterní testy, některé již v prvních týdnech terapie.

Často bývá popisováno asymptomatické zvýšení hodnot jaterních enzymů, ale není bezpodmínečnou kontraindikací podávání nevirapinu. Asymptomatické zvýšení GMT není kontraindikací v pokračování léčby.

Monitorování jaterních testů musí být prováděno každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, ve třetím měsíci a poté pravidelně. Kontrolu jaterních funkcí je třeba provést, pokud má pacient známky či příznaky odpovídající hepatitidě a/nebo hypersenzitivitě.

U pacientů s dávkovacím režimem Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně, kteří přejdou na Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně, není nutná změna ve schématu jejich sledování.

Pokud AST nebo ALT vzrostou před léčbou nebo v průběhu léčby na $\geq 2,5$ násobek horní hranice laboratorní normy, je třeba jaterní testy monitorovat častěji během pravidelných klinických kontrol. Nevirapin se nesmí podávat pacientům, u kterých je před léčbou AST nebo ALT >5 násobek horní hranice laboratorní normy, až do stabilizace základních hodnot AST/ALT <5 násobek horní hranice laboratorní normy (viz bod 4.3).

Lékaři i pacienti musí být opatrní ve vztahu k možným úvodním příznakům a projevům hepatitidy jako anorexie, nauzea, žloutenka, bilirubinurie, acholická stolice, hepatomegalie nebo citlivost jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti ihned vyhledat lékařskou pomoc v případě výskytu těchto příznaků.

Pokud v průběhu léčby hodnoty AST nebo ALT vzrostou na >5násobek horní hranice laboratorní normy, podávání nevirapinu je nutno okamžitě ukončit. Pokud AST a ALT poklesnou na základní hodnoty a pokud nemá pacient žádné klinické známky a příznaky hepatitidy, vyrážku, konstituční příznaky nebo jiné nálezy svědčící o orgánovém poškození, lze případně nevirapinu podle individuální situace znovu začít podávat, a to v počátečním dávkovacím režimu Viramune 200 mg 1 tableta s okamžitým uvolňováním denně po dobu 14 dní, následovaným režimem Viramune 400 mg 1 tableta s prodlouženým uvolňováním denně. V těchto případech je nutné častější sledování jaterních funkcí. Pokud dojde k rychlému návratu jaterních abnormalit, je nutno nevirapin trvale vysadit.

Pokud dojde k vývoji klinické hepatitidy charakterizované anorexií, nauzeou, zvracením, žloutenkou A TAKÉ abnormálními laboratorními nálezy (jako jsou středně závažné nebo závažné abnormality jaterních testů (vyjma GMT)), musí se nevirapin trvale vysadit. Viramune nesmí být znovu nasazen pacientům, u kterých musel být trvale vysazen z důvodu vzniku klinické hepatitidy vyvolané nevirapinem.

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost přípravku Viramune nebyly stanoveny u pacientů s těžkými poruchami jater. Viramune je kontraindikováno u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pugh C, viz bod 4.3). Farmakokinetické výsledky naznačují, že při podávání nevirapinu pacientům se středně závažnou jaterní dysfunkcí je nutná opatrnost (Child-Pugh B). U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C a léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se rovněž podívejte do příslušných informací pro tyto léčivé přípravky.

Pacienti s již dříve existujícím poškozením jaterních funkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, trpí v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšeným výskytem abnormalit jaterních funkcí a měli by být kontrolováni dle standardní praxe. Pokud je u těchto pacientů zřejmé, že došlo ke zhoršení jaterního onemocnění, je nutno zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Další upozornění

Postexpoziční profylaxe: závažná hepatotoxicita, včetně selhání funkce jater vyžadující transplantaci, byla hlášena u jedinců bez infekce HIV, kteří dostávali dávky Viramune opakovaně v rámci postexpoziční profylaxe (PEP) - neschválené podávání. Podávání Viramune při PEP nebylo zkoumáno zvláštní studií, zejména pokud jde o otázku délky léčby, a proto se důrazně nedoporučuje.

Kombinovaná léčba s nevirapinem nevede k vyléčení HIV-1 infekce; pacienti mohou i nadále trpět onemocněními přidruženými k pokročilé infekci virem HIV-1, včetně oportunních infekcí.

Hormonální antikoncepční metody jiné než depotní medroxyprogesteron-acetát (DMPA) by neměly být používány jako jediný způsob antikoncepce u žen užívajících Viramune, protože nevirapin může snižovat plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Z tohoto důvodu a též pro snížení rizika přenosu viru HIV je doporučena bariérová antikoncepce (např. kondom). Pokud je užívána postmenopauzální hormonální terapie při současném podávání nevirapinu, je třeba monitorovat její terapeutický efekt.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry:

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích byl přípravek Viramune spojen se zvýšením HDL-cholesterolu a s celkovým zlepšením poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu. Při nedostatku specifických studií však klinický dopad těchto zjištění není znám. Navíc nebylo prokázáno, že by přípravek Viramune způsoboval poruchy metabolismu glukózy.

Osteonekróza: Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Dostupné farmakokinetické údaje ukazují, že současné užívání rifampicinu a nevirapinu nelze doporučit. Kromě toho se nedoporučuje kombinace následujících léčivých látek s přípravkem Viramune: efavirenz, ketokonazol, etravirin, rilpivirin, elvitegravir (v kombinaci s kobicistatem), atazanavir (v kombinaci s ritonavirem), fosamprenavir (není-li podáván současně s ritonavirem v nízké dávce) (viz bod 4.5).

Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřeňovou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.

Neexistují žádné údaje o zaměnitelnosti přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 100 mg nebo 50 mg za tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 400 mg, a proto by dospělí pacienti neměli užívat tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 50 mg ani 100 mg.

Laktóza: Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují v maximální doporučené denní dávce 400 mg laktózy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Někteří pacienti hlásili výskyt zbytků tablet ve stolici, které se mohou podobat neporušeným tabletám.

Na základě dosud dostupných údajů to nemá vliv na terapeutickou odpověď.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující údaje byly získány s přípravkem Viramune tablety s okamžitým uvolňováním, ale lze očekávat, že se vztahují na všechny formy dávkování.

Nevirapin je induktorem enzymu CYP3A a potenciálně i CYP2B6, maximum indukce nastává během 2-4 týdnů od zahájení opakovaného podávání nevirapinu.

Při podávání spolu s nevirapinem se mohou snižovat plazmatické koncentrace látek metabolizovaných touto metabolickou cestou. Proto se při podávání spolu s nevirapinem doporučuje pečlivě monitorovat terapeutickou účinnost léčivých přípravků metabolizovaných cytochromem P450.

Vstřebávání nevirapinu není ovlivněno jídlem, antacidy nebo léčivými přípravky, jejichž složkou je látka sloužící jako alkalický pufr.

Údaje o interakcích jsou uvedeny jako hodnoty geometrického průměru s 90% intervalem spolehlivosti (90% CI), pokud jsou tyto údaje k dispozici. ND = nebylo stanoveno, ↑ = zvýšeno, ↓ = sníženo, ↔ = žádný vliv

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení ohledně podávání současně
PROTIINFEKČNÍ PŘÍPRAVKY		
ANTIRETROVIROTIKA		
<i>NRTI (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy)</i>		
Didanosin 100-150 mg 2x denně	Didanosin AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanosin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Emtricitabin	Emtricitabin není inhibítoem lidského enzymu CYP 450.	Viramune a emtricitabin mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Abakavir	V lidských jaterních mikrozomech abakavir neinhibuje izoformy cytochromu P450.	Viramune a abakavir mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.
Lamivudin 150 mg 2x denně	Beze změn zjevné clearance a distribučního objemu lamivudinu, což svědčí o neexistujícím indukčním vlivu nevirapinu na clearance lamivudinu.	Lamivudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Stavudin: 30/40 mg 2x denně	Stavudin AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudin C _{min} ND Stavudin C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapin: v porovnání s historickými kontrolami se hladiny jeví jako nezměněné.	Stavudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Tenofovir 300 mg 1x denně	Plazmatické hladiny tenofoviru zůstávají beze změny při současném podávání spolu nevirapinem. Plazmatické hladiny nevirapinu se nemění při současném podávání spolu s tenofovirem.	Tenofovir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Zidovudin 100-200 mg 3x denně	Zidovudin AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudin C _{min} ND Zidovudin C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Nevirapin: Zidovudin nemá vliv na jeho farmakokinetiku.	Zidovudin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování. Užívání zidovudinu je často spojeno s granulocytopenií. Proto pacienti, kteří užívají současně nevirapin a zidovudin a zvláště pak pediatričtí pacienti a pacienti užívající vyšší dávky zidovudinu nebo pacienti s nízkou dřeňovou rezervou, zejména pacienti s pokročilým onemocněním HIV, mají zvýšené riziko granulocytopenie. U těchto pacientů je třeba pečlivě monitorovat hematologické parametry.
NNRTI (nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy)		
Efavirenz 600 mg 1x denně	Efavirenz AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenz C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenz C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Nedoporučuje se současné podávání efavirenzu a přípravku Viramune (viz bod 4.4), pro přidruženou toxicitu a bez zvýšení účinnosti ve srovnání s podáváním efavirenzu nebo nevirapinu samotného (výsledky studie 2NN, viz bod 5.1).
Etravirin	Současné podávání etravirinu spolu s nevirapinem může vést k významnému poklesu plazmatických koncentrací etravirinu, a tím ke ztrátě jeho terapeutického účinku.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Rilpivirin	Interakce nebyla studována.	Současné podávání přípravku Viramune spolu s NNRTI se nedoporučuje (viz bod 4.4).
------------	-----------------------------	---

PI (inhibitory proteáz)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1x denně 400/100 mg 1x denně	<p><u>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanavir/ritonavir 400/100 mg:</u> Atazanavir/ritonavir AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanavir/ritonavir C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanavir/ritonavir C_{max} ↔ 1,02 (0,85-1,24) (v porovnání s 300/100 mg bez nevirapinu)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapin C_{min} ↑ 1,32 (1,22-1,43) Nevirapin C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Nedoporučuje se současné podávání kombinace atazanavir/ritonavir a přípravku Viramune (viz bod 4.4).
Darunavir/ritonavir 400/100 mg 2x denně	<p>Darunavir AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunavir C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapin C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapin C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Fosamprenavir 1400 mg 2x denně	<p>Amprenavir AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenavir C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenavir C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapin C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapin C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Nedoporučuje se současné podávání fosamprenaviru a přípravku Viramune, pokud není fosamprenavir podáván spolu s ritonavirem (viz bod 4.4).

Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg 2x denně	Amprenavir AUC \leftrightarrow 0,89 (0,77-1,03) Amprenavir C _{min} \downarrow 0,81 (0,69-0,96) Amprenavir C _{max} \leftrightarrow 0,97 (0,85-1,10) Nevirapin AUC \uparrow 1,14 (1,05-1,24) Nevirapin C _{min} \uparrow 1,22 (1,10-1,35) Nevirapin C _{max} \uparrow 1,13 (1,03-1,24)	Kombinaci fosamprenavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Lopinavir/ritonavir (tobolky) 400/100 mg 2x denně	<u>Dospělí pacienti:</u> Lopinavir AUC \downarrow 0,73 (0,53-0,98) Lopinavir C _{min} \downarrow 0,54 (0,28-0,74) Lopinavir C _{max} \downarrow 0,81 (0,62-0,95)	Doporučuje se zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 533/133 mg (4 tobolky) nebo 500/125 mg (5 tablet 100/25 mg) 2x denně s jídlem v kombinaci s přípravkem Viramune. Není nutná úprava dávky přípravku Viramune při současném podávání s lopinavirem.
Lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m ² (perorální roztok) 2x denně	<u>Pediatrickí pacienti:</u> Lopinavir AUC \downarrow 0,78 (0,56-1,09) Lopinavir C _{min} \downarrow 0,45 (0,25-0,82) Lopinavir C _{max} \downarrow 0,86 (0,64-1,16)	U dětí je třeba zvážit zvýšení dávky kombinace lopinavir/ritonavir na 300/75 mg/m ² 2x denně spolu s jídlem, je-li podávána spolu s přípravkem Viramune, a to zejména u pacientů, u kterých existuje podezření na sníženou citlivost vůči kombinaci lopinavir/ritonavir.
Ritonavir 600 mg 2x denně	Ritonavir AUC \leftrightarrow 0,92 (0,79-1,07) Ritonavir C _{min} \leftrightarrow 0,93 (0,76-1,14) Ritonavir C _{max} \leftrightarrow 0,93 (0,78-1,07) Nevirapin: Současné podávání ritonaviru nevede k žádným klinicky významným změnám plazmatických hladin nevirapinu.	Ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Sachinavir/ritonavir	Omezené údaje, které jsou k dispozici o měkkých gelových tobolkách sachinaviru posíleného o ritonavir, nesvědčí o žádné klinicky významné interakci mezi sachinavirem posíleným o ritonavir a nevirapinem.	Kombinaci sachinavir/ritonavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg 2x denně	Nebyla provedena žádná specifická studie vzájemné lékové interakce. Omezené údaje dostupné z fáze IIa studie u HIV-infikovaných pacientů ukázaly klinicky nevýznamný 20% pokles C_{min} tipranaviru.	Tipranavir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY VSTUPU (INHIBITORY FÚZE)		
Enfuvirtid	Vzhledem k metabolické dráze se neočekávají žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi enfuvirtidem a nevirapinem.	Enfuvirtid a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
Maravirok 300 mg 1x denně	Maravirok AUC \leftrightarrow 1,01 (0,6 -1,55) Maravirok C_{min} ND Maravirok C_{max} \leftrightarrow 1,54 (0,94-2,52) v porovnání s historickými kontrolami Koncentrace nevirapinu neměřeny, neočekává se nějaký vliv.	Maravirok a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY INTEGRÁZY		
Elvitegravir/ kobicistat	Interakce nebyly studovány. Kobicistat, inhibitor cytochromu P450 3A, významně inhibuje jaterní enzymy stejně jako ostatní metabolické procesy. Proto by pravděpodobně současné podávání mohlo způsobit změnu plazmatických hladin kobicistatu a přípravku Viramune.	Nedoporučuje se současné podávání přípravku Viramune s elvitegravirem v kombinaci s kobicistatem (viz bod 4.4).
Raltegravir 400 mg 2x denně	Nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Vzhledem k metabolické cestě raltegraviru se neočekává nějaká interakce.	Raltegravir a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

ANTIBIOTIKA		
<p>Klarithromycin 500 mg 2x denně</p>	<p>Klarithromycin AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klarithromycin C_{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klarithromycin C_{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86)</p> <p>Metabolit 14-OH klarithromycin AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolit 14-OH klarithromycin C_{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80)</p> <p>Nevirapin AUC ↑ 1,26 Nevirapin C_{min} ↑ 1,28 Nevirapin C_{max} ↑ 1,24 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Expozice vůči klarithromycinu byla významně snížena, expozice vůči 14-OH metabolitu zvýšena. Protože aktivní metabolit klarithromycinu má sníženou aktivitu proti komplexu <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>, celková aktivita proti patogenu může být změněná. Je třeba zvážit alternativy klarithromycinu, jako je azithromycin. Doporučuje se pečlivě sledování možných jaterních abnormalit.</p>
<p>Rifabutin 150 nebo 300 mg 1x denně</p>	<p>Rifabutin AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutin C_{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutin C_{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)</p> <p>Metabolit 25-O-desacetylriřabutin AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolit 25-O-desacetylriřabutin C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolit 25-O-desacetylriřabutin C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Byl hlášen klinicky nevýznamný nárůst zjevné clearance nevirapinu (o 9 %) v porovnání s historickými údaji.</p>	<p>Není pozorován žádný významný vliv na průměrné farmakokinetické parametry rifabutinu a přípravku Viramune.</p> <p>Rifabutin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.</p> <p>Avšak vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě může dojít k vysokému nárůstu expozice vůči rifabutinu u některých pacientů, čímž se u nich může zvýšit riziko vzniku toxicity rifabutinu. Proto je při současném podávání nutná opatrnost.</p>
<p>Rifampicin 600 mg 1x denně</p>	<p>Rifampicin AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicin C_{min} ND Rifampicin C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapin AUC ↓ 0,42 Nevirapin C_{min} ↓ 0,32 Nevirapin C_{max} ↓ 0,50 v porovnání s historickými kontrolami.</p>	<p>Současné podávání rifampicinu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p> <p>Lékaři, kteří potřebují léčit pacienty současně infikované tuberkulózou a užívající režim léků obsahující přípravek Viramune, mohou zvážit současné podávání rifabutinu místo rifampicinu.</p>

ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg 1x denně	Flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazol C _{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Expozice vůči nevirapinu: ↑100% v porovnání s historickými kontrolami, kdy byl nevirapin podáván samotný.	Vzhledem k riziku zvýšené expozice vůči přípravku Viramune je nutná opatrnost, pokud jsou léčivé přípravky podávány současně, a pacienti musí být pečlivě monitorováni.
Itrakonazol 200 mg 1x denně	Itrakonazol AUC ↓ 0,39 Itrakonazol C _{min} ↓ 0,13 Itrakonazol C _{max} ↓ 0,62 Nevirapin: Nebyl žádný významný rozdíl ve farmakokinetických parametrech nevirapinu.	Je třeba zvážit zvýšení dávky ittrakonazolu při současném podávání těchto dvou látek.
Ketokonazol 400 mg 1x denně	Ketokonazol AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazol C _{min} ND Ketokonazol C _{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73) Plazmatické hladiny nevirapinu: ↑ 1,15-1,28 v porovnání s historickými kontrolami.	Současné podávání ketokonazolu a přípravku Viramune se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIVIROTIKA K LÉČBĚ CHRONICKÉ HEPATITIDY B A HEPATITIDY C		
Adefovir	Výsledky studií <i>in vitro</i> ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s adefovirem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Adefovir neovlivňoval žádnou z běžných izoforem CYP, o kterých je známo, že jsou zapojeny do metabolismu léků u lidí, a je vylučován renálně. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Adefovir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Entekavir	Entekavir není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymů cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické cestě entekaviru není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Entekavir a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.

Interferony (pegylovaný interferon alfa 2a a alfa 2b)	Interferony nemají žádný známý účinek na CYP 3A4 nebo 2B6. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Interferony a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Ribavirin	Výsledky <i>in vitro</i> studií ukázaly slabý antagonismus nevirapinu s ribavirinem (viz bod 5.1), v klinických studiích však toto potvrzeno nebylo a snížení účinnosti se neočekává. Ribavirin neinhibuje enzymy cytochromu P450, a ze studií toxicity neexistují žádné důkazy, že ribavirin indukuje jaterní enzymy. Není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Ribavirin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
Telbivudin	Telbivudin není substrátem, induktorem nebo inhibítorem enzymatického systému cytochromu P450 (CYP450). Vzhledem k metabolické dráze telbivudinu není očekávána žádná klinicky významná léková interakce.	Telbivudin a Viramune lze současně podávat bez úprav dávek.
ANTACIDA		
Cimetidin	Cimetidin: Není pozorován žádný významný vliv na farmakokinetické parametry cimetidinu. Nevirapin C_{\min} ↑ 1,07	Cimetidin a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.
ANTITROMBOTIKA		
Warfarin	Interakce mezi nevirapinem a antitrombotickým přípravkem warfarinem je komplexní, s potenciálem jak pro nárůst tak pro pokles času koagulace při současném podávání.	Je nutná pečlivá monitorace úrovně antikoagulace.
KONTRACEPTIVA		
Depo- medroxyprogesteron- acetát (DMPA) 150 mg každé 3 měsíce	DMPA AUC ↔ DMPA C_{\min} ↔ DMPA C_{\max} ↔ Nevirapin AUC ↑ 1,20 Nevirapin C_{\max} ↑ 1,20	Současné podávání přípravku Viramune neměnilo supresivní efekt DMPA na ovulaci. DMPA a přípravek Viramune lze současně podávat bez úpravy dávkování.

Ethinylestradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 – 0,97) EE C _{min} ND EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 – 1,12)	Perorální hormonální kontraceptiva nesmí být používána jako jediná metoda kontracepce u žen užívajících přípravek Viramune (viz bod 4.4). Nebyly stanoveny přiměřené dávky hormonálních kontraceptiv (perorálních nebo v jiné formě aplikace) jiných než DMPA v kombinaci s přípravkem Viramune s ohledem na bezpečnost a účinnost.
Norethisteron (NET) 1,0 mg 1x denně	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 – 0,93) NET C _{min} ND NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 – 0,97)	
ANALGETIKA/OPIOIDY		
Methadon individuální dávkování u pacienta	Methadon AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Methadon C _{min} ND Methadon C _{max} ↓ 0,58 (0,50 – 0,67)	U pacientů na léčbě methadonem, u kterých je zahajována léčba přípravkem Viramune, musí být monitorovány projevy abstinčního syndromu z odvykání narkotik a dávkování methadonu musí být příslušným způsobem upraveno.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná	Sérové hladiny nevirapinu se mohou snížit současným podáváním rostlinného přípravku z třezalky tečkované (<i>Hypericum perforatum</i>). To je dáno tím, že třezalka indukuje enzymy metabolizující léčivý přípravek a/nebo jeho transportní proteiny.	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou se nesmí současně podávat s přípravkem Viramune (viz bod 4.3). Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, zkontrolujte hladiny nevirapinu a, pokud je to možné, hladinu viru a podávání třezalky ukončete. Hladiny nevirapinu mohou po ukončení podávání třezalky tečkované stoupnout. Může nastat nutnost úpravy dávky přípravku Viramune. Indukční efekt může po ukončení léčby třezalkou tečkovanou přetrvávat nejméně dva týdny.

Další informace:

Metabolity nevirapinu: Studie s lidskými jaterními mikrozómy prokázaly, že tvorba hydroxylovaných metabolitů nevirapinu nebyla ovlivněna dapsonem, rifabutinem, rifampicinem a trimethoprim/sulfamethoxazolem. Ketokonazol a erythromycin významně inhibovaly tvorbu hydroxylovaných metabolitů nevirapinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku by neměly užívat perorální antikoncepční přípravky jako jedinou metodu antikoncepce, protože nevirapin může snížit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Aktuálně dostupné údaje u těhotných žen nespovídají pro malformace nebo fetoneonatalní toxicitu. Dosud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. Ve studiích reprodukce u březích potkanů a králíků nebyla zjištěna žádná zjevná teratogenita (viz bod 5.3). Adekvátní údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici. Při předepisování nevirapinu těhotným ženám je nutno postupovat opatrně (viz bod 4.4). Protože hepatotoxicita je častější u žen s počtem buněk CD4 vyšším než 250 buněk/mm³ s detekovatelnou HIV-1 RNA v plazmě (50 nebo více kopií/ml), je třeba při terapeutickém rozhodnutí brát tyto okolnosti v úvahu (viz bod 4.4). Není dostatek údajů pro potvrzení, že absence zvýšeného rizika toxicity, které je pozorováno u již léčených žen na začátku léčby nevirapinem s nedetekovatelnou virovou náloží (méně než 50 kopií/ml HIV-1 v plazmě) a počtem CD4+ buněk nad 250 buněk/mm³, se také vztahuje na těhotné ženy. Všechny randomizované studie hodnotící tuto problematiku výslovně vyřazovaly těhotné ženy a těhotné ženy byly rovněž nedostatečně zastoupeny v kohortních studiích i metaanalýzách.

Kojení

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity byly zjištěny důkazy svědčící pro vznik poruch fertility potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné specifické studie týkající se schopnosti řídit vozidla a obsluhovat stroje. Pacienti by však měli být poučeni o tom, že se během léčby nevirapinem mohou objevit nežádoucí účinky, jako je únava. Z tohoto důvodu je nutno doporučit opatrnost při řízení vozidel nebo obsluze strojů. Pokud pacienti trpí únavou, měli by se vyhnout potenciálně riskantním činnostem, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v souvislosti s přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním při léčbě dosud neléčených pacientů (včetně úvodní periody s formou s okamžitým uvolňováním) v klinické studii 1100.1486 (VERxVE) byly kožní vyrážka, nauzea, abnormality jaterních testů, bolest hlavy, únava, hepatitida, bolest břicha, průjem a pyrexie. Neexistují žádné nové nežádoucí účinky u přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním, které nebyly již dříve identifikovány u přípravku Viramune tablety s okamžitým uvolňováním a perorální suspenze.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh ukázaly, že nejzávažnějšími nežádoucími účinky nevirapinu jsou Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, závažná hepatitida/jaterní selhání a poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovaná vyrážkou s konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím vyžadujícím přísné monitorování (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které mohou být v příčinné souvislosti s podáváním přípravku Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním. Četnosti uvedené níže jsou založeny na hrubé frekvenci výskytu nežádoucích účinků, které byly pozorovány ve skupinách pacientů léčených přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním (fáze úvodní periody, tabulka 1) a přípravkem Viramune s prodlouženým uvolňováním (randomizovaná fáze/fáze udržovací léčby, tabulka 2) v klinické studii 1100.1486 u 1068 pacientů vystavených působení přípravku Viramune při současné terapii tenofovirem/emtricitabinem.

Četnost nežádoucích účinků je definována za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 1: Fáze úvodní periody, Viramune s okamžitým uvolňováním

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté	granulocytopenie
Vzácné	anémie

Poruchy imunitního systému

Méně časté	hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce, angioedému, kopřivky), poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, anafylaktická reakce
------------	--

Poruchy nervového systému

Časté	bolest hlavy
-------	--------------

Gastrointestinální poruchy

Časté	bolest břicha, nauzea, průjem
Méně časté	zvracení

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté	žloutenka, fulminantní hepatitida (která může být fatální)
Vzácné	hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (0,09%)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté	vyrážka (6,7%)
Méně časté	Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (které mohou být fatální) (0,2%), angioedém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté	artralgie, myalgie
------------	--------------------

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté	únava, pyrexie
-------	----------------

Vyšetření

Méně časté abnormality jaterních testů (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení aminotransferáz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gamaglutamyltransferázy; zvýšení jaterních enzymů; hypertransaminasémie), pokles krevního fosforu, zvýšení krevního tlaku

Tabulka 2: Fáze udržovací léčby, Viramune s prodlouženým uvolňováním

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté anémie, granulocytopenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce, angioedému, kopřivky), poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, anafylaktická reakce

Poruchy nervového systému

Časté bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem

Poruchy jater a žlučových cest

Časté hepatitida (včetně závažné a život ohrožující hepatotoxicity) (1,6%)

Méně časté žloutenka, fulminantní hepatitida (která může být fatální)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté kožní vyrážka (5,7 %)

Méně časté Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (které mohou být fatální) (0,6 %), angioedém, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté artralgie, myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté únava

Méně časté pyrexie

Vyšetření

Časté abnormality jaterních testů (zvýšení alaninaminotransferázy; zvýšení aminotransferáz; zvýšení aspartátaminotransferázy; zvýšení gamaglutamyltransferázy; zvýšení jaterních enzymů; hypertransaminasémie), pokles krevního fosforu, zvýšení krevního tlaku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny v jiných studiích s nevirapinem nebo při sledování po uvedení přípravku na trh, ale nebyly zaznamenány v randomizované, kontrolované klinické studii 1100.1486. Protože ve studii 1100.1486 s přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním nebyla pozorována granulocytopenie, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, anafylaktická reakce, žloutenka, fulminantní hepatitida (která může být fatální), kopřivka, pokles krevního fosforu a zvýšení krevního tlaku během úvodní fáze, byla kategorie četnosti výskytu odvozena ze statistického výpočtu na základě

celkového počtu pacientů vystavených nevirapinu s okamžitým uvolňováním v úvodní fázi randomizované kontrolované klinické studie 1100.1486 (n=1068).

Protože anémie, granulocytopenie, anafylaktická reakce, žloutenka, Steven-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (které mohou být fatální), angioedém, snížení krevního fosforu a zvýšení krevního tlaku v průběhu udržovací fáze s přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyly pozorovány ve studii 1100.1486, byla četnost výskytu odvozena ze statistického výpočtu na základě celkového počtu pacientů vystavených nevirapinu s prodlouženým uvolňováním v udržovací fázi randomizované kontrolované klinické studie 1100.1486 (n=505).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Jestliže byl nevirapin použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky: pankreatitida, periferní neuropatie a trombocytopenie. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je nevirapin použit v kombinaci s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny léčbou nevirapinem. Vzácně byly hlášeny syndromy hepatorenálního selhání.

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Kůže a podkožní tkáň

Nejběžnějším projevem toxicity nevirapinu je kožní vyrážka. Kožní vyrážky jsou obvykle mírné až středně těžké, mají charakter makulopapulózních erytematózních kožních erupcí svědicích nebo nespvedicích, jsou lokalizovány na trupu, tváři a končetinách. Byly hlášeny reakce přecitlivělosti (anafylaktické reakce, angioedém a kopřivka).

Vyrážky vyskytující se samotné nebo v souvislosti s polékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky charakterizovanými vyrážkou doprovázenou konstitučními příznaky jako horečka, artralgie, myalgie a lymfadenopatie spolu s viscerálním postižením jako hepatitida, eozinofilie, granulocytopenie a renální dysfunkce.

U pacientů léčených nevirapinem se objevují závažné a život ohrožující kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Byly zaznamenány fatální případy SJS, TEN a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Většina závažných vyrážek se objevila v průběhu prvních 6 týdnů léčby, některé z těchto případů vyžadovaly hospitalizaci. U jednoho pacienta bylo třeba provést chirurgický zákrok (viz bod 4.4).

Ve studii 1100.1486 (VERxVE) dostávali pacienti dosud neléčení antiretrovirovými úvodní dávkou 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním jednou denně po dobu 14 dní (n=1068) a poté byli randomizováni k užívání 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo k užívání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Všichni pacienti dostávali tenofovir a emtricitabin jako souběžnou terapii. Údaje o bezpečnosti zahrnovaly veškeré kontroly pacientů do doby dosažení 144. týdne

ve studii posledním pacientem. To také zahrnuje všechny údaje o bezpečnosti pro návštěvy pacientů po 144. týdnu v otevřené prodloužené fázi studie (do které mohli být zařazeni pacienti obou skupin, kteří ukončili 144. týden zaslepené fáze studie). Závažná nebo život ohrožující kožní vyrážka považovaná za související s podáváním nevirapinu se vyskytovala během fáze úvodní periody u 1,1% pacientů při podávání Viramune s okamžitým uvolňováním. Závažná kožní vyrážka se objevila u 1,4 % a 0,2 % u pacientů ve skupině s podáváním Viramune s okamžitým uvolňováním a Viramune s prodlouženým s uvolňováním respektive během fáze randomizace. Během randomizované fáze studie se neobjevily žádné život ohrožující vyrážky (stupeň 4), které byly považovány, že souvisí s přípravkem Viramune. Ve studii bylo hlášeno šest případů Stevens-Johnsonova syndromu; až na jeden se vyskytly během 30 dní léčby nevirapinem.

Ve studii 1100.1526 (TRANxITION) byli pacienti léčeni 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně po dobu nejméně 18 týdnů randomizováni k užívání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně (n=295), nebo zůstali na užívání Viramune s okamžitým uvolňováním (n=148). V této studii nebyl pozorován žádný případ kožní vyrážky stupně 3 nebo 4 v žádné z léčebných skupin.

Hepatobiliární

Nejčastěji pozorovanými abnormalitami laboratorních testů je zvýšení hodnot jaterních testů včetně ALT, AST, GMT, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Asymptomatická zvýšení GMT jsou nejčastější. Byly hlášeny případy žloutenky. U pacientů léčených nevirapinem byly popsány případy hepatitidy (těžké a život ohrožující hepatotoxicity, včetně fatální fulminantní hepatitidy). Zvýšené hodnoty jaterních testů byly nejlepším ukazatelem v předpovědi vzniku závažné jaterní příhody. Prvních 18 týdnů léčby je kritickým obdobím, které vyžaduje přísné monitorování (viz bod 4.4).

Ve studii 1100.1486 (VERxVE) dostávali pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky úvodní dávku 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním jednou denně po dobu 14 dní a poté byli randomizováni k užívání 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo k užívání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Všichni pacienti dostávali tenofovir a emtricitabin jako souběžnou terapii. Pacienti byli zařazeni do studie při počtu CD4 buněk <250/mm³ u žen a CD4 buněk <400/mm³ u mužů. Údaje týkající se potenciálních příznaků jaterních příhod byly v této studii shromažďovány prospektivně. Údaje o bezpečnosti zahrnují veškeré kontroly pacientů až do doby dosažení 144. týdne studie. Výskyt symptomatických jaterních příhod ve fázi úvodní periody při podávání Viramune s okamžitým uvolňováním byl 0,5%. Po období úvodní periody byl výskyt symptomatických jaterních příhod 2,4 % ve skupině Viramune s okamžitým uvolňováním a 1,6% ve skupině Viramune s prodlouženým uvolňováním. Celkově byl výskyt symptomatických jaterních příhod srovnatelný mezi muži a ženami zařazenými do studie VERxVE.

Ve studii 1100.1526 (TRANxITION) nebyl pozorován žádný případ klinické jaterní příhody stupně 3 nebo 4 v žádné z léčebných skupin.

Pediatrická populace

Na základě zkušeností z klinických studií s přípravky Viramune tablety s okamžitým uvolňováním a perorální suspenze s 361 dětskými pacienty, z nichž většina dostávala kombinovanou léčbu se zidovudinem a/nebo didanosinem, bylo shledáno, že v souvislosti s léčbou nevirapinem byly nejčastější nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých pacientů. Granulocytopenie byla u dětí pozorována častěji. V otevřené klinické studii (ACTG 180) bylo vyhodnoceno, že granulocytopenie souvisí s podáváním léčivým přípravkem, když se vyskytla u 5 z 37 pacientů (13,5%). Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii ACTG 245 byla četnost závažné granulocytopenie související s podáváním léčivým přípravkem 1,6% (u 5 z 305 pacientů). U této skupiny populace byly

zaznamenány ojedinělé případy Stevens-Johnsonova syndromu či Stevens-Johnsonova syndromu spolu s toxickou epidermální nekrolýzou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování nevirapinem neexistuje žádné známé antidotum. Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním v rozsahu dávek od 800 do 6 000 mg na den při podávání po dobu až 15 dní. U pacientů se předávkování projevovalo otoky, erythema nodosum, únavou, horečkou, bolestí hlavy, nespavostí, nauzeou, plicní infiltrací, kožní vyrážkou, závratěmi, zvracením, zvýšením transamináz a úbytkem tělesné hmotnosti. Po přerušení terapie nevirapinem tyto účinky mizí.

Pediatrická populace

Byl hlášen jeden případ silného neúmyslného předávkování novorozence. Podaná dávka byla 40násobek doporučené dávky 2 mg/kg/den. Byla zjištěna mírná izolovaná neutropenie a hyperlaktatemie, které spontánně vymizely během jednoho týdne bez klinických komplikací. Rok poté vývoj dítěte zůstal normální.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód J05AG01

Mechanismus účinku

Nevirapin je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) viru HIV-1. Nevirapin je nekompetitivní inhibitor HIV-1 reverzní transkriptázy, ale nemá biologicky významný inhibiční účinek na reverzní transkriptázu viru HIV-2 nebo na eukaryotické DNA polymerázy alfa, beta, gama nebo delta.

Antivirová aktivita *in vitro*

Hodnota mediánu EC_{50} nevirapinu (50% inhibiční koncentrace) byla 63 nmol proti panelu skupiny M HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, F, G, a H a cirkulujících rekombinantních forem (CRF), CRF01_AE, CRF02_AG a CRF12_BF replikujících se v lidských embryonálních ledvinových buňkách 293 (buňky HEK 293). U panelu 2 923 klinických HIV-1 izolátů převážně podtypu B byla průměrná hodnota EC_{50} 90 nmol. Podobné hodnoty EC_{50} jsou zjištěny, když se antivirová aktivita nevirapinu měří v mononukleárních buňkách periferní krve, v makrofázích odvozených z monocytů nebo v lymfoblastoidní buněčné linii. V buněčné kultuře nevykázal nevirapin žádnou antivirovou aktivitu proti izolátům HIV-1 skupiny O nebo izolátům HIV-2.

Nevirapin v kombinaci s efavirenzem vykazoval silnou antagonistickou aktivitu vůči HIV-1 *in vitro* (viz bod 4.5) a působil aditivně až antagonisticky s inhibitory proteáz ritonavirem a s inhibitory fúze enfuvirtidem. Nevirapin vykazoval aditivní až synergickou aktivitu proti HIV-1 v kombinaci s inhibitory proteáz amprenavirem, atazanavirem, indinavirem, lopinavirem, sachinavirem a tipranavirem a s NNRTI abakavirem, didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofoviem a zidovudinem. Aktivita nevirapinu proti HIV-1 byla *in vitro* antagonizována léčivým přípravkem proti viru hepatitidy B (HBV) adefovirem a léčivým přípravkem proti viru hepatitidy C (HCV) ribavirinem.

Rezistence

V buněčné kultuře se objevují HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí (100 - 250x) vůči nevirapinu. Genotypová analýza prokázala mutace Y181C a/nebo V106A genu HIV-1 RT v závislosti na kmeni viru a použité buněčné linii. Čas do vzniku rezistence vůči nevirapinu v buněčné kultuře se nezměnil, když selekce zahrnovala nevirapin v kombinaci s několika dalšími NNRTI.

Genotypová analýza izolátů od pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, u kterých došlo k virologickému selhání (n=71), a kteří dostávali nevirapin jednou denně (n=25) nebo dvakrát denně (n=46) v kombinaci s lamivudinem a stavudinem po dobu 48 týdnů, ukázala, že izoláty od 8/25 respektive od 23/46 pacientů obsahovaly jednu nebo více z následujících substitucí, spojených s rezistencí vůči NNRTI: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L a M230L.

Byla provedena genotypová analýza izolátů u 86 pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, kteří přerušili studii VERxVE (1100.1486) po zjištění virologického selhání (rebound, částečná odpověď), nebo kvůli nežádoucímu účinku nebo u těch pacientů, kde došlo k přechodnému zvýšení virové nálože v průběhu studie. Analýza těchto vzorků od pacientů léčených Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně v kombinaci s tenofoviem a emtricitabinem ukázala, že izoláty 50 pacientů obsahovaly rezistentní mutace očekávané při podávání režimu založeného na nevirapinu. Z těchto 50 pacientů jich 28 vyvinulo rezistenci na efavirenz a 39 rezistenci na etravirin (nejčastěji se objevující rezistentní mutací byla Y181C). Nebyly žádné rozdíly založené na užívané formě (s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo s prodlouženým uvolňováním jednou denně).

Mutace pozorované při selhání byly ty, které jsou očekávány při režimu založeném na nevirapinu. Byly pozorovány dvě nové substituce na kodonech dříve spojených s rezistencí vůči nevirapinu: jeden pacient s Y181I ve skupině Viramune s prodlouženým uvolňováním a jeden pacient s Y188N ve skupině Viramune s okamžitým uvolňováním; rezistence k nevirapinu byla potvrzena fenotypem.

Zkřížená rezistence

In vitro byl pozorován rychlý vznik kmenů viru HIV zkříženě rezistentních na NNRTI. Po virologickém selhání nevirapinu se očekává zkřížená rezistence k efavirenzu. V závislosti na výsledcích testů rezistence může být následně použit režim obsahující etravirin. Zkřížená rezistence mezi nevirapinem a inhibitory HIV proteázy, inhibitory HIV integrázy nebo inhibitory vstupu HIV je nepravděpodobná, protože cíle zúčastněných enzymů jsou odlišné. Podobně je nízký i potenciál na zkříženou rezistenci mezi nevirapinem a NRTI, protože molekuly mají odlišná vazebná místa na reverzní transkriptáze.

Klinické výsledky

Viramune bylo hodnoceno u pacientů dosud neléčených i u pacientů již léčených.

Klinické studie s tabletami s prodlouženým uvolňováním

Klinická účinnost přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním je založena na 48 týdnech dat z randomizované dvojité zaslepené double dummy studie fáze 3 (VERxVE - studie 1100.1486) u dosud neléčených pacientů a na 24 týdnech dat z randomizované otevřené studie u pacientů, kteří přešli z přípravku Viramune tablety s okamžitým uvolňováním podávaného dvakrát denně na přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním podávaný jednou denně (TRANxITION – studie 1100.1526).

Dosud neléčení pacienti

VERxVE (studie 1100.1486) je studie fáze 3, ve které dosud neléčení pacienti dostávali 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním jednou denně po dobu 14 dní a poté byli randomizováni k léčbě 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně nebo 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Všichni pacienti dostávali tenofovir a emtricitabin jako souběžnou terapii. Randomizace byla stratifikována ověřením hladin HIV-1 RNA (<100 000 kopií/ml a >100 000 kopií/ml). Vybrané demografické charakteristiky a výchozí charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Demografické charakteristiky a výchozí charakteristiky onemocnění ve studii 1100.1486

	Viramune s okamžitým uvolňováním n=508*	Viramune s prodlouženým uvolňováním n=505
Pohlaví		
- Muži	85%	85%
- Ženy	15%	15%
Rasa		
- Bílá	74%	77%
- Černá	22%	19%
- Asijská	3%	3%
- Jiná**	1%	2%
Oblast		
- Severní Amerika	30%	28%
- Evropa	50%	51%
- Latinská Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Výchozí HIV-1 RNA v plazmě (log₁₀ kopií/ml)		
- Průměr (SD)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤100 000	66%	67%
- >100 000	34%	33%
Výchozí počet CD4 (buněk/mm³)		
- Průměr (SD)	228 (86)	230 (81)
HIV-1 subtyp		
- B	71%	75%
- Non-B	29%	24%

*Zahrnuje 2 pacienty, kteří byli randomizováni, ale nikdy nedostali zaslepené léčivé přípravky.

**Zahrnuje americké Indiány/původní obyvatele Aljašky a obyvatele Havaje/Pacifických ostrovů.

Tabulka 2 uvádí výsledky po 48 týdnech studie VERxVE (1100.1486). Tyto výstupy zahrnují všechny pacienty, kteří byli randomizováni po 14 dnech úvodní periody s podáváním přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním, a ve studii dostali alespoň jednu dávku zaslepeného léčivého přípravku.

Tabulka 2: Výstupy po 48 týdnech studie 1100.11486*

	Viramune s okamžitým uvolňováním n=506	Viramune s prodlouženým uvolňováním n=505
Pacient reagující na virologickou léčbu (HIV-1 RNA <50 kopií/ml)	75,9%	81,0%
Virologické selhání	5,9%	3,2%
- Nikdy nedosažena suprese do 48. týdne	2,6%	1,0%
- Rebound	3,4%	2,2%
Přerušeni užívání léčivého přípravku před 48. týdnem	18,2%	15,8%
- Úmrtí	0,6%	0,2%
- Nežádoucí příhody	8,3%	6,3%
- Jiné**	9,3%	9,4%

*Zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku zaslepeného léčivého přípravku ve studii po randomizaci. Pacienti, kteří přerušili léčbu během doby úvodní periody, jsou vyloučeni.

**Zahrnuje přerušeni kontaktu s pacientem pro další sledování, odvolání informovaného souhlasu, nedodržování léčby, neúčinnost medikace, těhotenství a další.

Ve 48. týdnu byla průměrná změna počtu CD4 buněk z výchozího stavu 184 buněk/mm³ u skupiny léčené Viramune s okamžitým uvolňováním a 197 buněk/mm³ u skupiny léčené Viramune s prodlouženým uvolňováním.

Tabulka 3 uvádí výstupy po 48 týdnech ve studii 1100.1486 (od randomizace) podle výchozí virové nálože.

Tabulka 3: Výstupy po 48 týdnech ve studii 1100.1486 podle výchozí virové nálože*

	Počet s odpovědí/celkový počet (%)		Rozdíl v % (95% CI)
	Viramune s okamžitým uvolňováním	Viramune s prodlouženým uvolňováním	
Vrstva výchozí virové nálože HIV-1 (kopii/ml)			
- ≤ 100 000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- > 100 000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
Celkově	384/506 (75,9%)	409/505 (81,0%)	4,9 (-0,1, 10,0)**

*Zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku zaslepeného léčivého přípravku ve studii po randomizaci. Pacienti, kteří přerušili léčbu během doby úvodní periody, jsou vyloučeni.

**Založeno na statistice podle Cochranova s korekcí kontinuity při výpočtu variance

Celkové procento pacientů reagujících na léčbu pozorované ve studii 1100.1486 (včetně fáze úvodní periody), bez ohledu na podávanou formu, je $793/1068 = 74,3\%$. Jmenovatel 1068 zahrnuje 55 pacientů, kteří ukončili léčbu během fáze úvodní periody a dva pacienty randomizované, ale nikdy neléčené randomizovanou dávkou. Číselník 793 je počet pacientů, kteří ve 48. týdnu reagovali na léčbu (384 ve skupině s okamžitým uvolňováním a 409 ve skupině s prodlouženým uvolňováním).

Lipidy, změna z výchozího stavu

Změna z výchozího stavu lipidů nalačno je uvedena v tabulce 4.

Tabulka 4: Přehled laboratorních hodnot lipidů ve výchozím stavu (screening) a ve 48. týdnu studie 1100.1486

	Viramune s okamžitým uvolňováním			Viramune s prodlouženým uvolňováním		
	Výchozí (průměr) n=503	Týden 48 (průměr) n=407	Procento změny* n=406	Výchozí (průměr) n=505	Týden 48 (průměr) n=419	Procento změny* 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
Celkový cholesterol (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Celkový cholesterol/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglyceridy (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

*Procento změny je mediánem intraindividuálních změn od výchozích hodnot u těch pacientů, kteří měli hodnoty výchozí i hodnoty po 48 týdnech, a nepředstavuje prostý rozdíl průměrných hodnot ve výchozím stavu a po 48 týdnech.

Pacienti převedení z Viramune s okamžitým uvolňováním na Viramune s prodlouženým uvolňováním
TRANxITION (studie 1100.1526) je studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a protivirovou aktivitu u pacientů převedených z Viramune s okamžitým uvolňováním na Viramune s prodlouženým uvolňováním. 443 pacientů již léčených protivirovým režimem obsahujícím 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně a s HIV-1 RNA <50 kopií/ml bylo v této otevřené studii randomizováno v poměru 2:1 k podávání 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně nebo 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně. Přibližně polovina pacientů měla tenofovir a emtricitabin jako terapii na pozadí, zbývající pacienti dostávali abakavir-sulfát a lamivudin nebo zidovudin a lamivudin. Přibližně polovina pacientů měla za sebou nejméně 3 roky předcházející expozice přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním před vstupem do studie 1100.1526.

Po 24 týdnech od randomizace ve studii TRANxITION mělo 92,6% pacientů léčených 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně stále < 50 kopií HIV-1 RNA/ml, u pacientů léčených 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním jednou denně to bylo 93,6%.

Pediatrická populace

Výsledky 48týdenní analýzy jihoafrické studie BI 1100.1368 potvrdily, že dávky 4 nebo 7 mg/kg nebo 150 mg/m^2 nevirapinu byly dobře tolerovány a byly účinné v léčbě pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirovými. Výrazné procentuální zlepšení počtu CD4+ buněk bylo pozorováno během 48. týdne u obou skupin dávkování. Také oba dávkovací režimy byly účinné ve snížení virové nálože. V této 48týdenní studii nebyly ani v jedné skupině pozorovány žádné neočekávané nálezy týkající se bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Farmakokinetika nevirapinu byla hodnocena ve studii s jednorázovým podáním (studie 1100.1485) přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním u 17 zdravých dobrovolníků. Relativní biologická dostupnost nevirapinu při podání jedné tablety 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním v poměru k dostupnosti při podání dvou tablet 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním, byla přibližně 75%. Průměrná vrcholová plazmatická koncentrace nevirapinu byla 2060 ng/ml, naměřená v průměru za 24,5 hodiny po podání tablet 400 mg Viramune s prodlouženým uvolňováním.

Farmakokinetika Viramune s prodlouženým uvolňováním byla hodnocena také ve studii farmakokinetiky s opakovaným podáváním (studie 1100.1489) u 24 pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli převedeni z dlouhodobé léčby přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním na léčbu přípravkem Viramune s prodlouženým uvolňováním. $AUC_{0-24,ss}$ a $C_{min,ss}$ nevirapinu naměřené po 19 dnech podávání přípravku Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním nalačno jednou denně tvořily přibližně 80% respektive 90% $AUC_{0-24,ss}$ a $C_{min,ss}$ nevirapinu naměřených tehdy, když pacienti užívali 200 mg tablety Viramune s okamžitým uvolňováním dvakrát denně. Geometrický průměr $C_{min,ss}$ nevirapinu činil 2770 ng/ml.

Když byl přípravek Viramune s prodlouženým uvolňováním podáván spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku, tvořila $AUC_{0-24,ss}$ a $C_{min,ss}$ nevirapinu přibližně 94% respektive 98% $AUC_{0-24,ss}$ a $C_{min,ss}$ nevirapinu naměřených tehdy, když pacienti užívali tablety Viramune s okamžitým uvolňováním. Rozdíl ve farmakokinetice nevirapinu, který je pozorován při podávání tablet Viramune s prodlouženým uvolňováním za podmínek nalačno nebo po jídle, není považován za klinicky významný. Tablety Viramune s prodlouženým uvolňováním lze užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Někteří pacienti hlásili výskyt zbytků tablet ve stolici, které se mohou podobat neporušeným tabletám. Na základě dosud dostupných údajů to nemá vliv na terapeutickou odpověď.

Distribuce: Nevirapin je lipofilní a při fyziologickém pH je v podstatě neionizovaný. Po intravenózním podání zdravým dospělým byl distribuční objem nevirapinu (V_{dss}) $1,21 \pm 0,09$ l/kg, což naznačuje, že nevirapin je rozsáhle distribuován v lidském těle. Nevirapin snadno přestupuje transplacentárně a je nalezen v mateřském mléce. Je asi ze 60 % vázán na plazmatické proteiny v rozmezí plazmatických koncentrací 1-10 $\mu\text{g/ml}$. Koncentrace nevirapinu v lidském mozkomíšním moku ($n=6$) byly 45 % (± 5 %) koncentrací v plazmě; tento poměr je přibližně roven frakci nevázané na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace: Studie *in vivo* u člověka a *in vitro* studie na humánních jaterních mikrozomech prokázaly, že nevirapin je rozsáhle biotransformován oxidativním metabolismem cytochromu P450 na několik hydroxylovaných metabolitů. Studie *in vitro* na humánních jaterních mikrozomech naznačují, že oxidativní metabolismus nevirapinu je zprostředkován primárně izoenzymy z CYP3A rodiny cytochromu P450, ačkoliv další izoenzymy mohou hrát vedlejší roli. V bilančně-exkreční zátěžové studii u osmi zdravých mužských dobrovolníků byl nevirapin podáván do dosažení rovnovážného stavu v dávce 200 mg 2x denně a poté byla podána jednotlivá dávka 50 mg radioaktivně značeného ^{14}C -nevirapinu. Znovu bylo zachyceno přibližně $91,4 \pm 10,5\%$ radioaktivní dávky, z toho v moči $81,3 \pm 11,1\%$, což značí primárně renální cestu vylučování ve srovnání se stolicí ($10,1 \pm 1,5\%$). Více než 80% radioaktivní dávky v moči tvořily hydroxylované metabolity konjugované s glukuronidem. Primární cestu biotransformace a eliminace nevirapinu u člověka tedy představuje jeho metabolizace cytochromem P450, glukuronidace a močové vylučování glukuronidovaných metabolitů. Pouze malá část

(< 5 %) radioaktivity v moči (která představuje < 3% celkové dávky) byla tvořena mateřskou sloučeninou; proto tedy renální vylučování hraje minimální roli v eliminaci mateřské sloučeniny.

Bylo prokázáno, že nevirapin je induktorem jaterních metabolických enzymů - cytochromu P450. Farmakokinetika autoindukce je charakterizována přibližně 1,5 - 2násobným nárůstem clearance nevirapinu v průběhu perorálního podávání od jedné izolované dávky po podávání trvající dva až čtyři týdny v dávce 200 - 400 mg/den. Autoindukce též vyvolává korespondující snížení poločasu terminální fáze nevirapinu v plazmě z přibližně 45 hodin (při jednorázové dávce) na přibližně 25-30 hodin po opakovaném podávání dávek 200-400 mg/den.

Porucha funkce ledvin: Farmakokinetika nevirapinu s okamžitým uvolňováním po jeho jednorázovém podání byla porovnáвана u 23 pacientů s mírnou ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ ml/min), středně závažnou ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min) nebo závažnou ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) poruchou renálních funkcí, při renálním postižení nebo v konečném stadiu renálního onemocnění, které vyžaduje léčbu dialýzou, a u 8 pacientů s normální renální funkcí ($\text{CLcr} > 80$ ml/min). Renální postižení (mírné, středně závažné, závažné) nevedlo k žádné významné změně farmakokinetiky nevirapinu. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění léčených dialýzou však došlo v průběhu jednotýdenní expoziční periody k 43,5 % poklesu AUC nevirapinu. Došlo též ke kumulaci hydroxymetabolitů nevirapinu v plazmě. Výsledky naznačují, že přídatná léčba nevirapinem u dospělých pacientů dodatečnou dávkou tabletami 200 mg s okamžitým uvolňováním po každé dialýze by pomohla kompenzovat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 20 ml/min není nutná úprava dávkování nevirapinu. U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin, která vyžaduje léčbu dialýzou, se doporučuje po každé dialýze podat dodatečnou dávku přípravku Viramune perorální suspenze nebo tablety s okamžitým uvolňováním. Tato dodatečná dávka představuje 50% doporučené denní dávky přípravku Viramune perorální suspenze nebo tablety s okamžitým uvolňováním, což pomůže vyrovnat vliv dialýzy na clearance nevirapinu. Přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyl u pacientů s poruchou funkce ledvin zkoumán a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

Porucha funkce jater: Byla provedena studie rovnovážného stavu, která porovnáвала 46 pacientů s mírnou (n=17; skóre Ishak 1-2), středně závažnou (n=20; skóre Ishak 3-4), nebo závažnou (n=9; skóre Ishak 5-6, Child-Pugh A u 8 pacientů, u 1 nebylo možno skóre Child-Pugh uplatnit) jaterní fibrózou jako ukazatelem zhoršení jaterní funkce.

Pacienti zařazení ve studii byli léčeni antiretrovirovou terapií, která obsahovala Viramune s okamžitým uvolňováním v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu nejméně 6 týdnů před odběrem vzorků k hodnocení farmakokinetiky. Medián délky terapie byl 3,4 roku. V této studii s opakovaným podáváním se farmakokinetika nevirapinu a jeho pěti oxidativních metabolitů neměnila.

Avšak přibližně u 15% z těchto pacientů s jaterní fibrózou byly minimální koncentrace nevirapinu vyšší než 9 000 ng/ml (dvojnásobek obvyklé průměrné koncentrace). Pacienti s poruchou funkce jater by proto měli být pečlivě sledováni, pokud jde o možné známky léčivým přípravkem navozené toxicity.

Ve studii farmakokinetiky s jednorázovým podáním dávky 200 mg přípravku Viramune tablety s okamžitým uvolňováním u HIV negativních pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, n=6; Child-Pugh B, n=4), bylo pozorováno významné zvýšení plochy pod křivkou (AUC) nevirapinu u jednoho pacienta s ascitem ze skupiny Child-Pugh B, což naznačuje, že u pacientů se zhoršující se jaterní funkcí a s ascitem může hrozit nebezpečí akumulace nevirapinu v systémovém oběhu. Protože při opakovaném podávání nevirapin navozuje svůj vlastní metabolismus, tato studie s podáním jednotlivé dávky nemusí odrážet dopad poruchy funkce jater na farmakokinetiku nevirapinu při jeho opakovaném podávání (viz bod 4.4). Přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním nebyl

hodnocen u pacientů s poruchou jater a tito pacienti by měli užívat přípravek Viramune s okamžitým uvolňováním.

Pohlaví

V mezinárodní studii 2NN s přípravkem Viramune s okamžitým uvolňováním byla provedena podstudie populační farmakokinetiky u 1077 pacientů, mezi kterými bylo 391 žen. U žen byla clearance nevirapinu o 13,8% nižší než u mužů. Tento rozdíl není považován za klinicky významný. Vzhledem k tomu, že ani tělesná hmotnost ani index tělesné hmotnosti (BMI) neměly vliv na clearance nevirapinu, nelze vliv pohlaví vysvětlit velikostí těla.

Vliv pohlaví na farmakokinetiku přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním byl zkoumán ve studii 1100.1486. Ženy mají tendenci k vyšším (přibližně o 20 - 30%) minimálním koncentracím v obou léčebných skupinách Viramune s prodlouženým uvolňováním i Viramune s okamžitým uvolňováním.

Starší pacienti

Nezdá se, že by se farmakokinetika nevirapinu u HIV-1 pozitivních dospělých měnila s věkem (v rozsahu 18 – 68 let). Nevirapin nebyl specificky zkoumán u pacientů ve věku nad 65 let. Černošští pacienti (n=80/skupinu) ve studii 1100.1486 vykazovali přibližně o 30% vyšší minimální koncentrace, než pacienti běloši (250-325 pacientů/skupinu) v obou léčebných skupinách s Viramune s okamžitým uvolňováním i s Viramune s prodlouženým uvolňováním po dobu 48 týdnů podávání v dávce 400 mg/den.

Pediatrická populace

Údaje týkající se farmakokinetiky nevirapinu byly odvozeny ze dvou hlavních zdrojů: 48týdenní pediatrické studie v Jižní Africe (BI 1100.1368) zahrnující 123 HIV-1 pozitivních pacientů, neléčených antiretrovirotiky ve věku 3 měsíců až 16 let; a společné analýzy pěti protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrických pacientů s AIDS (PACTG) zahrnujících 495 pacientů ve věku 14 dní až 19 let.

Farmakokinetické údaje u 33 pacientů (věkové rozmezí 0,77-13,7 let) ve skupině s častými odběry krve ukázaly, že clearance nevirapinu do jisté míry stoupá se zvyšujícím se věkem v souladu se zvyšujícím se povrchem těla. Při dávkování nevirapinu 150 mg/m² 2x denně (po 2týdenní počáteční dávce 150 mg/ m² 1x denně) byl geometrický průměr nebo průměr v nejnižších koncentracích nevirapinu mezi 4 – 6 µg/ml (v porovnání s daty u dospělých). Pozorovaná rozmezí koncentrací byla navíc srovnatelná mezi oběma metodami.

Společná analýza protokolů skupiny pro klinické studie u pediatrických pacientů s AIDS (PACTG) 245, 356, 366, 377 a 403 vzala v úvahu pro hodnocení pediatrických pacientů mladších 3 měsíců (n=17) zařazených do těchto PACTG studií. Pozorované plazmatické koncentrace nevirapinu byly v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých a zbytku pediatrické populace, ale byly více varabilní mezi pacienty, zejména ve druhém měsíci života.

Farmakokinetika Viramune s prodlouženým uvolňováním byla hodnocena ve studii 1100.1518. Osmdesát pět pacientů (ve věku 3 roky až < 18 let) užívalo Viramune s okamžitým uvolňováním v dávce podle tělesné hmotnosti nebo plochy povrchu těla po dobu nejméně 18 týdnů a poté byli převedeni na přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním (2 x 100 mg, 3 x 100 mg nebo 1 x 400 mg jednou denně) v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky na 10 dní. Zjištěné poměry geometrických průměrů přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním vůči přípravku Viramune s okamžitým uvolňováním byly ~90% pro C_{min,ss} a AUC_{ss} s 90% intervaly spolehlivosti mezi 80% - 125%; poměr pro C_{max,ss} byl nižší a konzistentní u jednou denně podávané formy s prodlouženým uvolňováním. Geometrický průměr minimálních plazmatických koncentrací za rovnovážného stavu před podáním dávky přípravku Viramune s prodlouženým uvolňováním byl 3880 ng/ml, 3310 ng/ml respektive 5350 ng/ml ve věkových skupinách 3 až < 6 let, 6 až < 12 let, respektive 12 až < 18 let věku. Celkově byla expozice u dětí podobná expozici

pozorované u dospělých pacientů léčených přípravkem Viramune s prodlouženým uvolňováním ve studii 1100.1486.

Ve studiích biologické dostupnosti s paralelním uspořádáním skupin (studie 1100.1517 a 1100.1531) po podání jednotlivé dávky vykazoval přípravek Viramune 50 mg a 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním charakteristiky prodlouženého uvolňování, jako je prodloužené vstřebávání a nižší maximální koncentrace, což bylo podobné zjištěním ze srovnávání tablety 400 mg s prodlouženým uvolňováním s tabletou 200 mg Viramune s okamžitým uvolňováním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, které by bylo odlišné od rizika pozorovaného v klinických studiích. Ve studiích kancerogenity vyvolával nevirapin vznik jaterních nádorů u potkanů a u myší. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností vyskytovaly v souvislosti s tím, že nevirapin je silným induktorem jaterních enzymů a nikoli v důsledku jeho genotoxického působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Hypromelosa
Žlutý oxid železitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Pokud užíváte léčivý přípravek v lahvičce, je třeba jej spotřebovat do 2 měsíců po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení pro udržovací léčbu:

Polyvinylchlorid (PVC)/aluminium blistr. Krabičky obsahující 30 tablet s prodlouženým uvolňováním nebo 90 tablet s prodlouženým uvolňováním.
nebo

Plastová lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s plastovým uzávěrem a fólií.
Lahvičky obsahují 30 tablet s prodlouženým uvolňováním.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/97/055/007 (30 tablet, láhev)
EU/1/97/055/008 (30 tablet, blistr)
EU/1/97/055/009 (90 tablet, blistr)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. února 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Viramune 200 mg tablety

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

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paříž
Francie

Viramune 50 mg/5 ml perorální suspenze a Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paříž
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ KRABÍČKY S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 200 mg tablety
nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg (bezvodý)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje laktózu (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet
120 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viramune 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ KRABÍČKY S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 200 mg tablety
nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg (bezvodý)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje laktózu (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro zahájení léčby obsahující 14 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/055/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viramune 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 200 mg tablety
nevirapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ KRABÍČKY S LAHVIČKOU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 50 mg/5 ml perorální suspenze
nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml perorální suspenze obsahuje nevirapinum 10 mg (ve formě nevirapinum hemihydricum)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje sacharózu, sorbitol, methylparaben, propylparaben (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

240 ml perorální suspenze

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Před použitím nejdříve jemně protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

Po prvním otevření lahvičky je nutno spotřebovat do 6 měsíců

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/055/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viramune 50 mg/5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 50 mg/5 ml perorální suspenze
nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml perorální suspenze obsahuje nevirapinum 10 mg (ve formě nevirapinum hemihydricum)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje sacharózu, sorbitol, methylparaben, propylparaben (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

240 ml perorální suspenze

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Před použitím nejdříve jemně protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

Po prvním otevření lahvičky je nutno spotřebovat do 6 měsíců

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/055/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ KRABÍČKY S LAHVIČKOU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje nevirapinum 400 mg (bezvodý)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje laktózu (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Užívejte jednou denně.
Polykejte celou tabletu, nežvýkejte ji, nedělte nebo nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}
Spotřebujte do 2 měsíců od prvního otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/055/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje nevirapinum 400 mg (bezvodý)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Užívejte jednou denně
Polykejte celou tabletu, nežvýkejte ji, nedělte nebo nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}
Spotřebujte do 2 měsíců od prvního otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/055/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OZNAČENÍ KRABÍČKY S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
nevirapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje nevirapinum 400 mg (bezvodý)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje laktózu (další informace viz příbalová informace)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet s prodlouženým uvolňováním
90 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Užívejte jednou denně
Polykejte celou tabletu, nežvýkejte ji, nedělte nebo nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/055/008 [30 tablet s prodlouženým uvolňováním]
EU/1/97/055/009 [90 tablet s prodlouženým uvolňováním]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
nevirapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Viramune 200 mg tablety nevirapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Viramune a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viramune užívat
3. Jak se Viramune užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viramune uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Viramune a k čemu se používá

Viramune patří do skupiny tzv. antiretrovirových léčiv, která jsou používána k léčbě infekce HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus, virus nedostatečnosti imunity).

Léčivou látkou Vašeho přípravku je nevirapin. Nevirapin patří do třídy léků, které se užívají proti infekci virem HIV. Tato třída léků se nazývá nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Reverzní transkriptáza je enzym, který virus HIV potřebuje ke svému množení. Nevirapin zastavuje činnost reverzní transkriptázy. Tím, že přípravek Viramune činnost reverzní transkriptázy zastaví, pomáhá při zvládnutí infekce virem HIV-1.

Viramune je určen k léčbě dospělých pacientů, dospívajících a dětí jakéhokoli věku infikovaných virem HIV-1. Musíte přípravek Viramune užívat společně s dalšími antiretrovirovými léky. Lékař určí, které léky jsou pro Vás nejvhodnější.

Pokud byl přípravek Viramune předepsán Vašemu dítěti, prosím, mějte na paměti, že všechny informace v této příbalové informaci jsou určeny Vašemu dítěti (v tomto případě, prosím, čtěte “Vaše dítě” místo “Vy”).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viramune užívat

Neužívejte Viramune

- jestliže jste alergický(á) na nevirapin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže jste užíval(a) přípravek Viramune již dříve a musel(a) jste léčbu ukončit, protože jste trpěl(a):
 - závažnou kožní vyrážkou
 - kožní vyrážkou s dalšími příznaky, jako je například:
 - horečka
 - tvorba puchýřů
 - bolestivé vřídky v ústech
 - zánět oka
 - otok obličeje
 - celkové otoky
 - dušnost
 - bolest svalů nebo kloubů
 - celkový pocit onemocnění
 - bolest břicha
 - alergickou reakcí (reakcí přecitlivělosti)
 - zánětem jater (hepatitidou)
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater
- jestliže jste musel(a) ukončit léčbu přípravkem Viramune v minulosti kvůli změnám funkce jater
- jestliže užíváte přípravky obsahující rostlinu třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Tato rostlina může zabránit správnému účinku přípravku Viramune.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Viramune se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Viramune je velmi důležité, abyste Vy a Váš lékař pozorně sledovali možné příznaky jaterních nebo kožních reakcí. Ty mohou být závažné a mohou dokonce ohrozit život. Největší riziko takové reakce Vám hrozí během prvních 6 týdnů léčby.

Jestliže se objeví vyrážka nebo reakce přecitlivělosti (alergické reakce, které se mohou projevit ve formě vyrážky) provázené dalšími nežádoucími účinky, jako jsou

- horečka,
- tvorba puchýřů,
- bolestivé defekty v ústech,
- zánět oka,
- otok obličeje,
- celkové otoky,
- dušnost,
- bolest svalů nebo kloubů,
- celkový pocit onemocnění,
- nebo bolest břicha

MĚL(A) BYSTE PŘERUŠIT UŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU VIRAMUNE A MUSÍTE IHNEDE KONTAKTOVAT svého lékaře, protože takové reakce mohou potenciálně ohrožovat život nebo vést k úmrtí. Pokud kdykoli zjistíte jen mírnou kožní vyrážku bez jakékoli jiné reakce, informujte prosím ihned svého lékaře, který vám sdělí, zda byste měl(a) užívání přípravku Viramune ukončit.

Jestliže zjistíte příznaky, které naznačují poškození jater, jako je

- ztráta chuti k jídlu,
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení),
- zvracení,
- žlutá kůže (žloutenka),
- bolest břicha,

měl(a) byste přerušit užívání přípravku Viramune a musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Jestliže se u Vás při užívání přípravku Viramune objeví závažná reakce jaterní, kožní nebo reakce přecitlivělosti, NIKDY ZNOVU PŘÍPRAVEK VIRAMUNE NEUŽÍVEJTE, aniž byste to konzultoval(a) se svým lékařem.

Musíte užívat přípravek Viramune v dávkách, které Vám předepsal lékař. To je zvláště důležité během prvních 14 dnů léčby (více informací viz „*Jak se Viramune užívá*“).

Následující pacienti mají zvýšené riziko rozvoje jaterních potíží:

- ženy
- infikovaní hepatitidou B nebo C
- abnormálními testy jaterních funkcí
- dosud neléčení pacienti se zvýšeným počtem CD4+ buněk na začátku léčby Viramune (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³.)
- již léčení pacienti s detekovatelnou HIV-1 plazmatickou virovou náloží a vyšším počtem CD4+ buněk na začátku léčby přípravkem Viramune (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³)

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (charakterizující onemocnění AIDS), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U pacientů podstupující antiretrovirovou terapii může dojít ke změnám tělesného tuku. Pokud zaznamenáte změny týkající se tělesného tuku, informujte svého lékaře (viz bod 4, „*Možné nežádoucí účinky*“).

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné oslabení imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Znamky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolest kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Pokud užíváte současně nevirapin a zidovudin, prosím, informujte o tom svého lékaře, neboť možná bude třeba zkontrolovat Vaše bílé krvinky.

Neužívejte přípravek Viramune po kontaktu s virem HIV, ledaže Vám byl virus HIV diagnostikován a dal Vám k tomu pokyn Váš ošetřující lékař.

K léčbě vyrážky spojené s přípravkem Viramune se nesmí užívat prednison.

Pokud užíváte perorální antikoncepční přípravky (například „tablety“) nebo jiné metody k zabránění početí během léčby přípravkem Viramune, měla byste užívat i bariérovou antikoncepci (například kondom) jako prevenci otěhotnění a dalšího přenosu HIV infekce. Jestliže dostáváte postmenopauzální hormonální terapii, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud užíváte nebo Vám byl předepsán rifampicin k léčbě tuberkulózy, prosím, informujte svého lékaře předtím, než začnete tento přípravek užívat spolu s přípravkem Viramune.

Děti a dospívající

Tablety Viramune mohou užívat:

- děti ve věku 16 let a starší
- děti mladší 16 let, které:
 - váží 50 kg nebo více
 - nebo mají tělesný povrch větší než 1,25 čtverečního metru.

Pro menší děti je určena léková forma perorální suspenze.

Další léčivé přípravky a přípravek Viramune

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Předtím, než začnete užívat Viramune, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte. Lékař bude možná muset sledovat, zda ostatní Vaše léky jsou stále účinné a upravit jejich dávkování. Pečlivě si přečtěte příbalové informace všech ostatních léků proti viru HIV, které užíváte v kombinaci s přípravkem Viramune.

Je zvláště důležité informovat lékaře, jestliže užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a):

- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, k léčbě deprese)
- rifampicin (k léčbě tuberkulózy)
- rifabutin (k léčbě tuberkulózy)
- makrolidy, například klarithromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- flukonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- ketokonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- itrakonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- methadon (k léčbě závislosti na opiátech)
- warfarin (lék ke snížení srážení krve)
- hormonální antikoncepci
- atazanavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- lopinavir/ritonavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- fosamprenavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- efavirenz (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- etravirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- rilpivirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- zidovudin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- elvitegravir/kobicistat (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)

Váš lékař bude pečlivě sledovat účinek přípravku Viramune a kteréhokoli z těchto léků, jestliže je užíváte společně.

Jestliže podstupujete dialýzu ledvin, lékař může zvážit úpravu dávky přípravku Viramune z důvodu, že Viramune může být z krve dialýzou částečně odstraňován.

Užívání Viramune s jídlem a pitím

Neexistují žádná omezení, pokud jde o užívání přípravku Viramune s jídlem a pitím.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Viramune můžete pocítit únavu. Věnujte zvýšenou pozornost při vykonávání činností jako je řízení vozidel, používání přístrojů nebo obsluha strojů. Pokud se cítíte unaven(a), měl(a) byste se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností jako je řízení vozidel, používání přístrojů nebo obsluha strojů.

Přípravek Viramune obsahuje laktózu a sodík

Tablety Viramune obsahují laktózu (mléčný cukr).

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Viramune obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Viramune užívá

Nesmíte užívat přípravek Viramune samotný. Musíte spolu s ním užívat nejméně dva další antiretrovirové léky. Lékař Vám doporučí pro Vás nevhodnější léky.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování:

Dávka je jedna tableta 200 mg denně po dobu prvních 14 dnů léčby („úvodní“ perioda). Po 14 dnech je obvyklá dávka jedna tableta 200 mg dvakrát denně.

Je velmi důležité užívat pouze jednu tabletu přípravku Viramune denně během prvních 14 dní („úvodní“ perioda). Jestliže se během této doby objeví jakákoliv kožní vyrážka, nezvyšujte dávku a poraďte se s lékařem.

Bylo prokázáno, že 14denní „úvodní“ perioda snižuje riziko kožní vyrážky.

Protože přípravek Viramune je nutno užívat vždy společně s dalšími antiretrovirovými léky infekce HIV, musíte pečlivě dodržovat pokyny pro Vaše další léky. Ty jsou uvedeny v příbalových informacích těchto léků.

Viramune je k dispozici také v tekuté formě jako perorální suspenze. Tato léková forma je vhodná, zejména pokud:

- máte problémy s polykáním tablet
- nebo jste dítě s tělesnou hmotností nižší než 50 kg
- nebo jste dítě, které má povrch těla menší než 1,25 čtverečního metru (lékař vypočte plochu povrchu Vašeho těla)

V užívání Viramune musíte pokračovat po dobu, kterou určí Váš lékař.

Jak je uvedeno výše v odstavci „*Upozornění a opatření*“, lékař bude sledovat Vaše jaterní testy a výskyt nežádoucích účinků léčby, jako je kožní vyrážka. Podle výsledků kontrol pak lékař může rozhodnout o případném přerušení či ukončení léčby Viramune nebo o případném znovuzahájení léčby nižší dávkou léku.

Tablety Viramune užívejte pouze ústy. Tablety nežvýkejte nebo nekousejte. Přípravek Viramune můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více Viramune, než jste měl(a)

Neužívejte více přípravku Viramune, než Vám předepsal Váš lékař a než je uvedeno v této příbalové informaci. V současnosti existují pouze omezené informace o projevech předávkování Viramune. Poradte se s lékařem, pokud jste užil(a) více přípravku Viramune, než jste měl(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viramune

Snažte se nevynechat žádnou dávku léku. Pokud zjistíte, že jste zapomněl(a) užít dávku do 8 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku vzít, užíjte vynechanou dávku co nejdříve. Pokud již uplynulo více než 8 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku vzít, vezměte si až další dávku v obvyklém čase, kdy lék užíváte.

Jestliže jste přestal(a) užívat Viramune

Užívání všech dávek léku ve správných intervalech:

- výrazně zvyšuje účinnost Vaší kombinace antiretrovirových léků
- snižuje pravděpodobnost vývoje odolnosti viru proti podávaným lékům.

Z tohoto důvodu je důležité dodržovat správné užívání přípravku Viramune tak, jak je popsáno výše, dokud Vám lékař nedoporučí léčbu ukončit.

Pokud přerušíte užívání Viramune na více než 7 dní, upozorní Vás lékař na nutnost znovu zahájit „úvodní“ 14 denní periodu (viz výše), před navrácením k dávkování 2x denně.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jak již bylo uvedeno výše v odstavci „Upozornění a opatření“, nejdůležitějšími nežádoucími účinky Viramune jsou závažné až život ohrožující kožní reakce a závažné poškození jater. Tyto reakce se většinou objevují během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Viramune. V tomto období je proto vyžadováno přísné sledování Vaším lékařem.

Jestliže zpozorujete jakékoli příznaky vyrážky, informujte ihned svého lékaře.

Pokud se objeví vyrážka, je obvykle mírná až středně těžká. Avšak u některých pacientů může být tato kožní vyrážka, projevující se jako kožní reakce s tvorbou puchýřů, závažná až život ohrožující (Stevens-Johnson syndrom a toxická epidermální nekrolýza), byla hlášena i úmrtí. Většina případů závažné i mírné až středně těžké kožní vyrážky se objevuje během prvních šesti týdnů léčby.

Pokud se objeví vyrážka a také máte pocit nevolnosti, musíte ukončit léčbu a navštívit ihned svého lékaře.

Mohou se objevit reakce přecitlivělosti (alergické). Tyto reakce se mohou projevit v anafylaktické formě (závažné formě alergické reakce) s příznaky, jako jsou:

- kožní vyrážka
- otok obličeje
- potíže s dýcháním (bronchospasmus – zúžení průdušek)
- anafylaktický šok

Reakce přecitlivělosti se mohou objevit jako vyrážka provázená dalšími nežádoucími účinky, jako jsou:

- horečka
- tvorba puchýřů na kůži
- ústní léze
- zánět oka
- otok obličeje
- celkové otoky
- dušnost
- bolest svalů nebo kloubů
- pokles počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- celkový pocit nemocnosti
- závažné postižení jater nebo ledvin (selhání jater nebo ledvin).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte výskyt jakékoli kožní vyrážky nebo jiných nežádoucích účinků svědčících o reakci z přecitlivělosti (alergické reakci). Tyto reakce mohou ohrožovat život.

Při užívání Viramune byly popsány změny jaterních funkcí. Zahrnovaly několik případů zánětu jater (hepatitis), které mohou být náhlé a prudké (fulminantní hepatitis) a jaterního selhání. Oba tyto nežádoucí účinky mohou vést k úmrtí.

Musíte informovat svého lékaře, jestliže zpozorujete následující klinické příznaky poškození jater:

- ztráta chuti k jídlu
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení)
- zvracení
- žloutenka
- bolest břicha.

Nežádoucí účinky popsané níže se vyskytly u pacientů léčených přípravkem Viramune:

Velmi časté (mohou se vyskytovat u více než 1 člověka z 10):

- kožní vyrážka

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- snížení počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- alergické reakce (přecitlivělost)
- bolest hlavy
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení)
- zvracení
- bolest břicha
- řídká stolice (průjem)
- zánět jater (hepatitida)
- pocit únavy
- horečka
- abnormální jaterní testy

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- alergické reakce charakterizované vyrážkou, otokem obličeje, potížení s dýcháním (bronchospasmus) nebo anafylaktickým šokem
- snížení počtu červených krvinek (anémie)
- žlutá kůže (žloutenka)
- závažné a život ohrožující kožní vyrážky (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza)
- kopřivka (urtika)
- prosáknutí kůže tekutinou (angioedém)
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest svalů (myalgie)
- snížení hladiny fosforu v krvi
- zvýšení krevního tlaku

Vzácné (mohou se vyskytovat až 1 člověka z 1000):

- náhlý a prudký zánět jater (fulminantní hepatitida)
- poléková reakce se systémovými příznaky (reakce po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky)

Jestliže byl Viramune použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující reakce:

- snížení počtu červených krvinek nebo krevních destiček
- zánět slinivky
- snížení kožního cití nebo abnormální kožní cití.

Tyto reakce jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je Viramune použit s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto reakce jsou způsobeny léčbou Viramune.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Může dojít ke snížení počtu bílých krvinek (granulocytopenie), které je u dětí častější. Snížení počtu červených krvinek (anémie), které může mít souvislost s léčbou nevirapinem, je také u dětí častější. Stejně jako v případě kožních příznaků informujte svého lékaře o jakémkoli nežádoucím účinku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Viramune uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Viramune obsahuje

- Léčivou látkou je nevirapinum. Jedna tableta obsahuje nevirapinum 200 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
 - mikrokrytalická celulóza,
 - monohydrát laktózy,
 - povidon 25,
 - sodná sůl karboxymethylškrobu,
 - koloidní bezvodý oxid křemičitý a
 - magnesium-stearát.

Jak Viramune vypadá a co obsahuje toto balení

Bílé, oválné, bikonvexní tablety. Na jedné straně je označení „54 193“, s půlicí rýhou oddělující „54“ a „193“. Na straně druhé je logo firmy. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Viramune je dodáván v blistrech s obsahem 14, 60 nebo 120 tablet v krabičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Viramune je také k dispozici ve formě perorální suspenze.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

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

nebo

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Slovenija

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Viramune 50 mg/5 ml perorální suspenze nevirapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Viramune a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viramune užívat
3. Jak se Viramune užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viramune uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Viramune a k čemu se používá

Viramune patří do skupiny tzv. antiretrovirových léčiv, která jsou používána k léčbě infekce HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus, virus nedostatečnosti imunity).

Léčivou látkou Vašeho přípravku je nevirapin. Nevirapin snižuje množství viru v krvi, čímž zlepšuje Váš zdravotní stav. Nevirapin patří do třídy léků, které se užívají proti infekci virem HIV. Tato třída léků se nazývá nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Reverzní transkriptáza je enzym, který virus HIV potřebuje ke svému množení. Nevirapin zastavuje činnost reverzní transkriptázy. Tím, že přípravek Viramune činnost reverzní transkriptázy zastaví, pomáhá při zvládnutí infekce virem HIV-1.

Viramune je určen k léčbě dospělých pacientů, dospívajících a dětí jakéhokoli věku infikovaných virem HIV-1. Musíte přípravek Viramune užívat společně s dalšími antiretrovirovými léky. Lékař určí, které léky jsou pro Vás nejvhodnější.

Pokud byl přípravek Viramune předepsán Vašemu dítěti, prosím, mějte na paměti, že všechny informace v této příbalové informaci jsou určeny Vašemu dítěti (v tomto případě, prosím, čtete “Vaše dítě” místo “Vy”).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viramune užívat

Neužívejte Viramune

- jestliže jste alergický(á) na nevirapin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže jste užíval(a) přípravek Viramune již dříve a musel(a) jste léčbu ukončit, protože jste trpěl(a):
 - závažnou kožní vyrážkou
 - kožní vyrážkou s dalšími příznaky, jako je například:
 - horečka
 - tvorba puchýřů
 - bolestivé vřídky v ústech
 - zánět oka
 - otok obličeje
 - celkové otoky
 - dušnost
 - bolest svalů nebo kloubů
 - celkový pocit onemocnění
 - bolest břicha
 - alergickou reakcí (reakcí přecitlivělosti)
 - zánětem jater (hepatitidou)
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater
- jestliže jste musel(a) ukončit léčbu přípravkem Viramune v minulosti kvůli změnám funkce jater
- jestliže užíváte přípravky obsahující rostlinu třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Tato rostlina může zabránit správnému účinku přípravku Viramune.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Viramune se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Viramune je velmi důležité, abyste Vy a Váš lékař pozorně sledovali možné příznaky jaterních nebo kožních reakcí. Ty mohou být závažné a mohou dokonce ohrozit život. Největší riziko takové reakce Vám hrozí během prvních 6 týdnů léčby.

Jestliže se objeví vyrážka nebo reakce přecitlivělosti (alergické reakce, které se mohou projevit ve formě vyrážky) provázené dalšími nežádoucími účinky, jako jsou

- horečka,
- tvorba puchýřů,
- bolestivé defekty v ústech,
- zánět oka,
- otok obličeje,
- celkové otoky,
- dušnost,
- bolest svalů nebo kloubů,
- celkový pocit onemocnění,
- nebo bolest břicha

MĚL(A) BYSTE PŘERUŠIT UŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU VIRAMUNE A MUSÍTE IHNEDE KONTAKTOVAT svého lékaře, protože takové reakce mohou potenciálně ohrožovat život nebo vést k úmrtí. Pokud kdykoli zjistíte jen mírnou kožní vyrážku bez jakékoli jiné reakce, informujte prosím ihned svého lékaře, který vám sdělí, zda byste měl(a) užívání přípravku Viramune ukončit.

Jestliže zjistíte příznaky, které naznačují poškození jater, jako je

- ztráta chuti k jídlu,
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení),
- zvracení,
- žlutá kůže (žloutenka),
- bolest břicha,

měl(a) byste přerušit užívání přípravku Viramune a musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Jestliže se u Vás při užívání přípravku Viramune objeví závažná reakce jaterní, kožní nebo reakce přecitlivělosti, NIKDY ZNOVU PŘÍPRAVEK Viramune NEUŽÍVEJTE, aniž byste to konzultoval(a) se svým lékařem.

Musíte užívat přípravek Viramune v dávkách, které Vám předepsal lékař. To je zvláště důležité během prvních 14 dnů léčby (více informací viz „*Jak se Viramune užívá*“).

Následující pacienti mají zvýšené riziko rozvoje jaterních potíží:

- ženy
- infikovaní hepatitidou B nebo C
- abnormálními testy jaterních funkcí
- dosud neléčení pacienti se zvýšeným počtem CD4+ buněk na začátku léčby Viramune (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³.)
- již léčení pacienti s detekovatelnou HIV-1 plazmatickou virovou náloží a vyšším počtem CD4+ buněk na začátku léčby přípravkem Viramune (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³)

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (charakterizující onemocnění AIDS), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U pacientů podstupující antiretrovirovou terapii může dojít ke změnám tělesného tuku. Pokud zaznamenáte změny týkající se tělesného tuku, informujte svého lékaře (viz bod 4, „*Možné nežádoucí účinky*“).

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné oslabení imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Znamky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolest kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Pokud užíváte současně nevirapin a zidovudin, prosím, informujte o tom svého lékaře, neboť možná bude třeba zkontrolovat Vaše bílé krvinky.

Neužívejte přípravek Viramune po kontaktu s virem HIV, ledaže Vám byl virus HIV diagnostikován a dal Vám k tomu pokyn Váš ošetřující lékař.

K léčbě vyrážky spojené s přípravkem Viramune se nesmí užívat prednison.

Pokud užíváte perorální antikoncepční přípravky (například „tablety“) nebo jiné metody k zabránění početí během léčby přípravkem Viramune, měla byste užívat i bariérovou antikoncepci (například kondom) jako prevenci otěhotnění a dalšího přenosu HIV infekce. Jestliže dostáváte postmenopauzální hormonální terapii, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud užíváte nebo Vám byl předepsán rifampicin k léčbě tuberkulózy, prosím, informujte svého lékaře předtím, než začnete tento přípravek užívat spolu s přípravkem Viramune.

Děti a dospívající

Perorální suspenzi Viramune lze podávat dětem ve všech věkových skupinách. Při podávání přípravku Viramune dítěti se vždy řiďte podle přesných instrukcí, které Vám vydá dětský lékař.

Viramune je k dispozici také ve formě tablet. Tablety Viramune mohou užívat:

- děti ve věku 16 let a starší
- děti mladší 16 let, které:
 - váží 50 kg nebo více
 - nebo mají tělesný povrch větší než 1,25 čtverečního metru.

Další léčivé přípravky a přípravek Viramune

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Předtím, než začnete užívat Viramune, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte. Lékař bude možná muset sledovat, zda ostatní Vaše léky jsou stále účinné a upravit jejich dávkování. Pečlivě si přečtěte příbalové informace všech ostatních léků proti viru HIV, které užíváte v kombinaci s přípravkem Viramune.

Je zvláště důležité informovat lékaře, jestliže užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a):

- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, k léčbě deprese)
- rifampicin (k léčbě tuberkulózy)
- rifabutin (k léčbě tuberkulózy)
- makrolidy, například klarithromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- flukonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- ketokonazol (k léčbě plísňových infekcí)
- itraconazol (k léčbě plísňových infekcí)
- methadon (k léčbě závislosti na opiátech)
- warfarin (lék ke snížení srážení krve)
- hormonální antikoncepci
- atazanavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- lopinavir/ritonavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- fosamprenavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- efavirenz (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- etravirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- rilpivirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- zidovudin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
- elvitegravir/kobicistat (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)

Váš lékař bude pečlivě sledovat účinek přípravku Viramune a kteréhokoli z těchto léků, jestliže je užíváte společně.

Jestliže podstupujete dialýzu ledvin, lékař může zvážit úpravu dávky přípravku Viramune z důvodu, že Viramune může být z krve dialýzou částečně odstraňován.

Užívání Viramune s jídlem a pitím

Neexistují žádná omezení, pokud jde o užívání přípravku Viramune s jídlem a pitím.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Viramune můžete pocítit únavu. Věnujte zvýšenou pozornost při vykonávání činností jako je řízení vozidel, používání přístrojů nebo obsluha strojů. Pokud se cítíte unaven(a), měl(a) byste se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností jako je řízení vozidel, používání přístrojů nebo obsluha strojů.

Přípravek Viramune obsahuje sacharózu, sorbitol, methylparaben, propylparaben a sodík

Přípravek Viramune perorální suspenze obsahuje 150 mg sacharózy v 1 ml. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat. Může být škodlivý pro zuby.

Přípravek Viramune perorální suspenze obsahuje 162 mg sorbitolu v 1 ml. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře než užijete nebo je Vám podán (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

Perorální suspenze přípravku Viramune obsahuje methylparaben a propylparaben. Tyto pomocné látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Přípravek Viramune perorální suspenze obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Viramune užívá

Nesmíte užívat přípravek Viramune samotný. Musíte spolu s ním užívat nejméně dva další antiretrovirové léky. Lékař Vám doporučí pro Vás nejvhodnější léky.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka je pro všechny dospělé pacienty stejná (20 ml).

Váš dětský lékař vypočte dávku pro Vaše dítě. Výpočet bude založen na věku dítěte a tělesné hmotnosti nebo povrchu těla dítěte. Ujistěte se, že Vám lékař jasně sdělil, jakou dávku máte svému dítěti podat.

Dospělí

Dávka pro dospělé pacienty je 20 ml (200 mg) jednou denně po dobu prvních 14 dní léčby („úvodní“ perioda). Po 14 dnech je obvyklá dávka 20 ml (200 mg) dvakrát denně.

Je velmi důležité užívat pouze 20 ml přípravku Viramune denně během prvních 14 dní („úvodní“ perioda). Jestliže se během této doby objeví jakákoliv kožní vyrážka, nezvyšujte dávku a poraďte se s lékařem.

Přípravek Viramune je k dispozici také ve formě 200 mg tablet pro dospělé (ve věku 16 let a starší).

Děti

Dávka pro děti je 4 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 150 mg/m² plochy těla jednou denně po dobu prvních 14 dní léčby („úvodní“ perioda). Poté bude Vaše dítě převedeno na dávku dvakrát denně a lékař Vašeho dítěte určí správnou dávku na základě hmotnosti dítěte nebo velikosti jeho tělesného povrchu.

Je velmi důležité, aby Vaše dítě užívalo Viramune pouze jednou denně během prvních 14 dní („úvodní“ perioda). Jestliže se během této doby objeví u Vašeho dítěte jakákoliv kožní vyrážka, nezvyšujte dávku a poraďte se s lékařem.

Viramune je k dispozici také ve formě 200 mg tablet, které jsou vhodné pro starší děti, zejména dospívající, jejichž tělesná hmotnost přesahuje 50 kg nebo jejichž povrch těla je větší než 1,25 m². Lékař Vašeho dítěte Vás bude jasně informovat o správném dávkování pro Vaše dítě a průběžně bude kontrolovat hmotnost nebo velikost tělesného povrchu dítěte, pro zajištění podávání správných dávek léku.

Pokud si nejste dávkováním jisti, ověřte si je u příslušného lékaře či lékárníka.

Perorální suspenzi Viramune je třeba před podáním opatrně protřepat. Odměřte přesnou dávku pomocí dávkovací stříkačky.

Pokud jste dospělý člověk a rozhodnete se použít jiný způsob odměřování suspenze (např. odměrkou či čajovou lžičkou), ujistěte se, že jste užili celou dávku, protože část přípravku Viramune mohla ulpět na odměrce či lžičce. Proto důkladně vypláchněte použitou odměrku či lžičku vodou a vodu vypijte.

Dávkovací stříkačka k podání ústy ani dávkovací odměrka nejsou s přípravkem Viramune ve formě perorální suspenze dodávány. Pokud stříkačku nebo odměrku nemáte, požádejte o ně lékárníka.

Bylo prokázáno, že 14denní „úvodní“ perioda snižuje riziko kožní vyrážky.

Protože přípravek Viramune je nutno užívat vždy společně s dalšími antiretrovirovými léky infekce HIV, musíte pečlivě dodržovat pokyny pro Vaše další léky. Ty jsou uvedeny v příbalových informacích těchto léků.

Musíte v užívání Viramune pokračovat po dobu, kterou určí Váš lékař.

Jak je uvedeno výše v odstavci „Upozornění a opatření“, lékař bude sledovat Vaše jaterní testy a výskyt nežádoucích účinků léčby, jako je kožní vyrážka. Podle výsledků kontrol pak lékař může rozhodnout o případném přerušení či ukončení léčby Viramune nebo o případném znovuzahájení léčby nižší dávkou léku.

Perorální suspenzi Viramune užívejte pouze ústy. Lahvičku před každým užitím léku opatrně protřepejte.

Jestliže jste užil(a) více Viramune, než jste měl(a)

Neužívejte více přípravku Viramune než Vám předepsal Váš lékař a než je uvedeno v této příbalové informaci. V současnosti existují pouze omezené informace o projevech předávkování Viramune. Poradte se s lékařem, pokud jste užil(a) více přípravku Viramune, než jste měl(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viramune

Snažte se nevynechat žádnou dávku léku. Pokud zjistíte, že jste zapomněl(a) užít dávku do 8 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku vzít, užijte vynechanou dávku co nejdříve. Pokud již uplynulo více než 8 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku vzít, vezměte si až další dávku v obvyklém čase, kdy lék užíváte.

Jestliže jste přestal(a) užívat Viramune

Užívání všech dávek léku ve správných intervalech:

- výrazně zvyšuje účinnost Vaší kombinace antiretrovirových léků
- snižuje pravděpodobnost vývoje odolnosti viru proti podávaným lékům.

Z tohoto důvodu je důležité dodržovat správné užívání přípravku Viramune tak, jak je popsáno výše, dokud Vám lékař nedoporučí léčbu ukončit.

Pokud přerušíte užívání Viramune na více než 7 dní, upozorní Vás lékař na nutnost znovu zahájit „úvodní“ 14 denní periodu (viz výše), před navrácením k dávkování 2x denně.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jak již bylo uvedeno výše v odstavci „Upozornění a opatření“ nejdůležitějšími nežádoucími účinky Viramune jsou závažné až život ohrožující kožní reakce a závažné poškození jater. Tyto reakce se většinou objevují během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Viramune. V tomto období je proto vyžadováno přísné sledování Vaším lékařem.

Jestliže zpozorujete jakékoli příznaky vyrážky, informujte ihned svého lékaře.

Pokud se objeví vyrážka, je obvykle mírná až středně těžká. Avšak u některých pacientů může být tato kožní vyrážka, projevující se jako kožní reakce s tvorbou puchýřů, závažná až život ohrožující (Stevens-Johnson syndrom a toxická epidermální nekrolýza), byla hlášena i úmrtí. Většina případů závažné i mírné až středně těžké kožní vyrážky se objevuje během prvních šesti týdnů léčby.

Pokud se objeví vyrážka a také máte pocit nevolnosti, musíte ukončit léčbu a navštívit ihned svého lékaře. Buďte obzvláště opatrní, pokud se objeví jakákoliv vyrážka u Vašeho dítěte. Ačkoli se může jevit jako běžná vyrážka (například jako vyrážka z dětských plenek), může se jednat o vyrážku způsobenou přípravkem Viramune. V případě pochybností se zeptejte lékaře Vašeho dítěte.

Mohou se objevit reakce přecitlivělosti (alergické). Tyto reakce se mohou projevit v anafylaktické formě (závažné formě alergické reakce) s příznaky, jako jsou:

- kožní vyrážka
- otok obličeje
- potíže s dýcháním (bronchospasmus – zúžení průdušek)
- anafylaktický šok

Reakce přecitlivělosti se mohou objevit jako vyrážka provázená dalšími nežádoucími účinky, jako jsou:

- horečka
- tvorba puchýřů na kůži
- ústní léze
- zánět oka
- otok obličeje
- celkové otoky
- dušnost
- bolest svalů nebo kloubů
- pokles počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- celkový pocit nemocnosti
- závažné postižení jater nebo ledvin (selhání jater nebo ledvin).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte výskyt jakékoli kožní vyrážky nebo jiných nežádoucích účinků svědčících o reakci z přecitlivělosti (alergické reakci). Tyto reakce mohou ohrožovat život.

Při užívání Viramune byly popsány změny jaterních funkcí. Zahrnovaly několik případů zánětu jater (hepatitis), které mohou být náhlé a prudké (fulminantní hepatitis) a jaterního selhání. Oba tyto nežádoucí účinky mohou vést k úmrtí.

Musíte informovat svého lékaře, jestliže zpozorujete následující klinické příznaky poškození jater:

- ztráta chuti k jídlu
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení)
- zvracení
- žloutenka
- bolest břicha.

Nežádoucí účinky popsané níže se vyskytly u pacientů léčených přípravkem Viramune:

Velmi časté (mohou se vyskytovat u více než 1 člověka z 10):

- kožní vyrážka

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- snížení počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- alergické reakce (přecitlivělost)
- bolest hlavy
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení)
- zvracení
- bolest břicha
- řídká stolice (průjem)
- zánět jater (hepatitida)
- pocit únavy
- horečka
- abnormální jaterní testy

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- alergické reakce charakterizované vyrážkou, otokem obličeje, potížemi s dýcháním (bronchospasmus) nebo anafylaktickým šokem
- snížení počtu červených krvinek (anémie)
- žlutá kůže (žloutenka)
- závažné a život ohrožující kožní vyrážky (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza)
- kopřivka (urtika)
- prosáknutí kůže tekutinou (angioedém)
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest svalů (myalgie)
- snížení hladiny fosforu v krvi
- zvýšení krevního tlaku

Vzácné (mohou se vyskytovat až 1 člověka z 1000):

- náhlý a prudký zánět jater (fulminantní hepatitida)
- poléková reakce se systémovými příznaky (reakce po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky)

Jestliže byl Viramune použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující reakce:

- snížení počtu červených krvinek nebo krevních destiček
- zánět slinivky
- snížení kožního cití nebo abnormální kožní cití.

Tyto reakce jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je Viramune použit s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto reakce jsou způsobeny léčbou Viramune.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Může dojít ke snížení počtu bílých krvinek (granulocytopenie), které je u dětí častější. Snížení počtu červených krvinek (anémie), které může mít souvislost s léčbou nevirapinem, je také u dětí častější. Stejně jako v případě kožních příznaků informujte svého lékaře o jakémkoli nežádoucím účinku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Viramune uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Viramune je nutno po prvním otevření spotřebovat do 6 měsíců.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Viramune obsahuje

- Léčivou látkou je nevirapinum. 5 ml suspenze obsahuje nevirapinum 50 mg (ve formě nevirapinum hemihydricum).
- Pomocnými látkami jsou:
 - karbomery,
 - methylparaben,
 - propylparaben,
 - sorbitol,
 - sacharóza,
 - polysorbát 80,
 - hydroxid sodný a
 - čištěná voda.

Jak Viramune vypadá a co obsahuje toto balení

Perorální suspenze Viramune je bílá až téměř bílá homogenní suspenze.

Viramune, perorální suspenze, je dodávána v plastických lahvičkách s obsahem 240 ml suspenze v jedné lahvičce.

Viramune je také dodáván jako 200 mg tablety pro starší děti a dospělé.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Slovenija

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním nevirapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Viramune a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viramune užívat
3. Jak se Viramune užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viramune uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Viramune a k čemu se používá

Viramune patří do skupiny tzv. antiretrovirových léčiv, která jsou používána k léčbě infekce HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus, virus nedostatečnosti imunity).

Léčivou látkou Vašeho přípravku je nevirapin. Nevirapin snižuje množství viru v krvi, čímž zlepšuje Váš zdravotní stav. Nevirapin patří do třídy léků, které se užívají proti infekci virem HIV. Tato třída léků se nazývá nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Reverzní transkriptáza je enzym, který virus HIV potřebuje ke svému množení. Nevirapin zastavuje činnost reverzní transkriptázy. Tím, že přípravek Viramune činnost reverzní transkriptázy zastaví, pomáhá při zvládnutí infekce virem HIV-1.

Viramune je určen k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 let a starších, kteří jsou schopni spolknout tablety, infikovaných virem HIV-1. Musíte přípravek Viramune užívat společně s dalšími antiretrovirovými léky. Lékař určí, které léky jsou pro Vás nejvhodnější.

Přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním by měly být užívány pouze po 14denní léčbě jinou lékovou formou přípravku Viramune (tablety s okamžitým uvolňováním nebo perorální suspenze), pokud již nejste přípravkem Viramune léčen/a a nejste převáděn/a na lékovou formu s prodlouženým uvolňováním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viramune užívat

Neužívejte Viramune

- jestliže jste alergický(á) na nevirapin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže jste užíval(a) přípravek Viramune již dříve a musel(a) jste léčbu ukončit, protože jste trpěl(a):
 - závažnou kožní vyrážkou
 - kožní vyrážkou s dalšími příznaky, jako je například:
 - horečka
 - tvorba puchýřů
 - bolestivé vřídky v ústech
 - zánět oka
 - otok obličeje
 - celkové otoky
 - dušnost
 - bolest svalů nebo kloubů
 - celkový pocit onemocnění
 - bolest břicha
 - alergickou reakcí (reakcí přecitlivělosti)
 - zánětem jater (hepatitidou)
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater
- jestliže jste musel(a) ukončit léčbu přípravkem Viramune v minulosti kvůli změnám funkce jater
- jestliže užíváte přípravky obsahující rostlinu třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Tato rostlina může zabránit správnému účinku přípravku Viramune.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Viramune se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Viramune je velmi důležité, abyste Vy a Váš lékař pozorně sledovali možné příznaky jaterních nebo kožních reakcí. Ty mohou být závažné a mohou dokonce ohrozit život. Největší riziko takové reakce Vám hrozí během prvních 6 týdnů léčby.

Jestliže se objeví vyrážka nebo reakce přecitlivělosti (alergické reakce, které se mohou projevit ve formě vyrážky) provázené dalšími nežádoucími účinky, jako jsou

- **horečka,**
- **tvorba puchýřů,**
- **bolestivé defekty v ústech,**
- **zánět oka,**
- **otok obličeje,**
- **celkové otoky,**
- **dušnost,**
- **bolest svalů nebo kloubů,**
- **celkový pocit onemocnění,**
- **nebo bolest břicha**

MĚL(A) BYSTE PŘERUŠIT UŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU VIRAMUNE A MUSÍTE IHED KONTAKTOVAT svého lékaře, protože takové reakce mohou potenciálně ohrožovat život nebo vést k úmrtí. Pokud kdykoli zjistíte jen mírnou kožní vyrážku bez jakékoli jiné reakce, informujte prosím ihned svého lékaře, který vám sdělí, zda byste měl(a) užívání přípravku Viramune ukončit.

Jestliže zjistíte příznaky, které naznačují poškození jater, jako je

- **ztráta chuti k jídlu,**
- **pocit nevolnosti (pocit na zvracení),**
- **zvracení,**
- **žlutá kůže (žloutenka),**
- **bolest břicha,**

měl(a) byste přerušit užívání přípravku Viramune a musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Jestliže se u Vás při užívání přípravku Viramune objeví závažná reakce jaterní, kožní nebo reakce přecitlivělosti, NIKDY ZNOVU PŘÍPRAVEK VIRAMUNE NEUŽÍVEJTE, aniž byste to konzultoval(a) se svým lékařem.

Musíte užívat přípravek Viramune v dávce, kterou Vám předepsal lékař. To je zvláště důležité během prvních 14 dnů léčby (více informací viz „*Jak se Viramune užívá*“).

Následující pacienti mají zvýšené riziko rozvoje jaterních potíží:

- ženy
- infikovaní hepatitidou B nebo C
- abnormálními testy jaterních funkcí
- dosud neléčení pacienti se zvýšeným počtem CD4+ buněk na začátku léčby Viramune (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³)
- již léčení pacienti s detekovatelnou HIV-1 plazmatickou virovou náloží a vyšším počtem CD4+ buněk na začátku léčby přípravkem Viramune (ženy více než 250 buněk/mm³, muži více než 400 buněk/mm³)

U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (charakterizující onemocnění AIDS), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

U pacientů podstupující antiretrovirovou terapii může dojít ke změnám tělesného tuku. Pokud zaznamenáte změny týkající se tělesného tuku, informujte svého lékaře (viz bod 4, „*Možné nežádoucí účinky*“).

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné oslabení imunitního systému a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Znamky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolest kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Pokud užíváte současně nevirapin a zidovudin, prosím, informujte o tom svého lékaře, neboť možná bude třeba zkontrolovat Vaše bílé krvinky.

Neužívejte přípravek Viramune po kontaktu s virem HIV, ledaže Vám byl virus HIV diagnostikován a dal Vám k tomu pokyn Váš ošetřující lékař.

K léčbě vyrážky spojené s přípravkem Viramune se nesmí užívat prednison.

Pokud užíváte perorální antikoncepční přípravky (například „tablety“) nebo jiné metody k zabránění početí během léčby přípravkem Viramune, měla byste užívat i bariérovou antikoncepci (například kondom) jako prevenci otěhotnění a dalšího přenosu HIV infekce. Jestliže dostáváte postmenopauzální hormonální terapii, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud užíváte nebo Vám byl předepsán rifampicin k léčbě tuberkulózy, prosím, informujte svého lékaře předtím, než začnete tento přípravek užívat spolu s přípravkem Viramune.

Tablety Viramune s prodlouženým uvolňováním nebo části tablet mohou občas projít trávicím ústrojím a mohou být vidět ve stolici. Mohou vypadat jako celé tablety, ale vliv na účinnost nevirapinu nebyl zjištěn.

Děti a dospívající

Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním se mohou podávat dětem pokud:

- jsou ve věku 8 let a starší s hmotností 43,8 kg nebo více
- jsou starší než 3 roky a mladší než 8 let s hmotností 25 kg nebo více
- mají tělesný povrch 1,17 m² nebo více

Pro menší děti je k dispozici tekutá forma perorální suspenze.

Další léčivé přípravky a přípravek Viramune

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Předtím, než začnete užívat Viramune, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte. Lékař bude možná muset sledovat, zda ostatní Vaše léky jsou stále účinné a upravit jejich dávkování. Pečlivě si přečtěte příbalové informace všech ostatních léčivých přípravků proti viru HIV, které užíváte v kombinaci s přípravkem Viramune.

Je zvláště důležité informovat lékaře, jestliže užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a):

- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, k léčbě deprese)
 - rifampicin (k léčbě tuberkulózy)
 - rifabutin (k léčbě tuberkulózy)
 - makrolidy, například klarithromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
 - flukonazol (k léčbě plísňových infekcí)
 - ketokonazol (k léčbě plísňových infekcí)
 - itakonazol (k léčbě plísňových infekcí)
 - methadon (k léčbě závislosti na opiátech)
 - warfarin (lék ke snížení srážení krve)
 - hormonální antikoncepci
 - atazanavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
 - lopinavir/ritonavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
 - fosamprenavir (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
 - efavirenz (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
 - etravirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
 - rilpivirin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
 - zidovudin (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)
-
- elvitegravir/kobicistat (jiné léčivo k léčbě HIV infekce)

Váš lékař bude pečlivě sledovat účinek přípravku Viramune a kteréhokoli z těchto léků, jestliže je užíváte společně.

Užívání Viramune s jídlem a pitím

Neexistují žádná omezení, pokud jde o užívání přípravku Viramune s jídlem a pitím.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Viramune můžete pociťovat únavu. Buďte opatrný/á při vykonávání činností, jako jsou řízení, obsluha nástrojů nebo strojů. Pokud pocítíte únavu, měl(a) byste se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha nástrojů nebo strojů.

Přípravek Viramune obsahuje laktózu

Přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje laktózu (mléčný cukr).

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se Viramune užívá

Nesmíte užívat přípravek Viramune samotný. Musíte spolu s ním užívat nejméně dva další antiretrovirové léky. Lékař Vám doporučí pro Vás nejvhodnější léky.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování:

Dospělí:

Dávka je jedna tableta 200 mg přípravku Viramune denně po dobu prvních 14 dnů léčby („úvodní“ perioda). Po tuto úvodní periodu je k dispozici přípravek Viramune 200 mg tablety pro zahájení léčby. Po 14 dnech je obvyklá dávka jedna tableta 400 mg s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Je velmi důležité užívat pouze jednu tabletu přípravku Viramune denně během prvních 14 dní („úvodní“ perioda). Jestliže se během této doby objeví jakákoliv kožní vyrážka, nezačínajte užívat přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním, ale poraďte se s lékařem.

Bylo prokázáno, že 14denní „úvodní“ perioda snižuje riziko kožní vyrážky.

Pacienti, kteří jsou již léčeni tabletami s okamžitým uvolňováním nebo perorální suspenzí mohou být převedeni na tablety s prodlouženým uvolňováním bez úvodní periody.

Protože přípravek Viramune je nutno užívat vždy společně s dalšími antiretrovirovými léky infekce HIV, musíte pečlivě dodržovat pokyny pro Vaše další léky. Ty jsou uvedeny v příbalových informacích těchto léků.

Viramune je také k dispozici perorální suspenze (pro všechny skupiny podle věku, tělesné hmotnosti a BSA).

V užívání Viramune musíte pokračovat po dobu, kterou určí Váš lékař.

Jak je uvedeno výše v odstavci „*Upozornění a opatření*“, lékař bude sledovat Vaše jaterní testy a výskyt nežádoucích účinků léčby, jako je kožní vyrážka. Podle výsledků kontrol pak lékař může rozhodnout o případném přerušení či ukončení léčby Viramune nebo o případném znovuzahájení léčby nižší dávkou léku.

Pokud máte poruchu funkce ledvin nebo jater jakékoli stupně, užívejte prosím pouze přípravek Viramune 200 mg tablety nebo Viramune 50 mg/5 ml perorální suspenze.

Přípravek Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním užívejte pouze ústy. Tablety s prodlouženým uvolňováním nežvýkejte. Viramune můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více Viramune, než jste měl(a)

Neužívejte více přípravku Viramune než Vám předepsal Váš lékař a než je uvedeno v této příbalové informaci. V současnosti existují pouze omezené informace o projevech předávkování Viramune. Poradte se s lékařem, pokud jste užil(a) více přípravku Viramune, než jste měl(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viramune

Snažte se nevynechat žádnou dávku léku. Pokud zjistíte, že jste zapomněl(a) užít dávku do 12 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku vzít, užíjte dávku co nejdříve. Pokud již uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy jste si měl(a) dávku vzít, užíjte až další dávku v obvyklém čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat Viramune

Užívání všech dávek léku ve správných intervalech:

- výrazně zvyšuje účinnost Vaší kombinace antiretrovirových léků
- snižuje pravděpodobnost vývoje odolnosti viru proti podávaným lékům.

Z tohoto důvodu je důležité dodržovat správné užívání přípravku Viramune tak, jak je popsáno výše, dokud Vám lékař nedoporučí léčbu ukončit.

Pokud přerušíte užívání Viramune na více než 7 dní, upozorní Vás lékař na nutnost znovu zahájit „úvodní“ 14denní periodu přípravkem Viramune tablety (viz výše), před navrácením k dávkování jednou denně přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jak již bylo uvedeno výše v odstavci „Upozornění a opatření“, nejdůležitějšími nežádoucími účinky Viramune jsou závažné až život ohrožující kožní reakce a závažné poškození jater. Tyto reakce se většinou objevují během prvních 18 týdnů léčby přípravkem Viramune. V tomto období je proto vyžadováno přísné sledování Vaším lékařem.

Jestliže zpozorujete jakékoli příznaky vyrážky, informujte ihned svého lékaře.

Pokud se objeví vyrážka, je obvykle mírná až středně těžká. Avšak u některých pacientů může být tato kožní vyrážka, projevující se jako kožní reakce s tvorbou puchýřů, závažná až život ohrožující (Stevens-Johnson syndrom a toxická epidermální nekrolýza), byla hlášena i úmrtí. Většina případů závažné i mírné až středně těžké kožní vyrážky se objevuje během prvních šesti týdnů léčby.

Pokud se objeví vyrážka a také máte pocit nevolnosti, musíte ukončit léčbu a navštívit ihned svého lékaře.

Mohou se objevit reakce přecitlivělosti (alergické). Tyto reakce se mohou projevit v anafylaktické formě (závažné formě alergické reakce) s příznaky, jako jsou:

- kožní vyrážka
- otok obličeje
- potíže s dýcháním (bronchospasmus – zúžení průdušek)
- anafylaktický šok

Reakce přecitlivělosti se mohou objevit jako vyrážka provázená dalšími nežádoucími účinky, jako jsou:

- horečka
- tvorba puchýřů na kůži
- ústní léze
- zánět oka
- otok obličeje
- celkové otoky
- dušnost
- bolest svalů nebo kloubů
- pokles počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- celkový pocit nemocnosti
- závažné postižení jater nebo ledvin (selhání jater nebo ledvin).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte výskyt jakékoli kožní vyrážky nebo jiných nežádoucích účinků svědčících o reakci z přecitlivělosti (alergické reakci). Tyto reakce mohou ohrožovat život.

Při užívání přípravku Viramune byly popsány změny jaterních funkcí. Zahrnovaly několik případů zánětu jater (hepatitis), které mohou být náhlé a prudké (fulminantní hepatitis) a jaterního selhání. Oba tyto nežádoucí účinky mohou vést k úmrtí.

Musíte informovat svého lékaře, jestliže zpozorujete následující klinické příznaky poškození jater:

- ztráta chuti k jídlu
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení)
- zvracení
- žloutenka
- bolest břicha

Nežádoucí účinky popsané níže se objevily u pacientů léčených přípravkem Viramune 200 mg tablety během 14denní fáze úvodní periody:

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- kožní vyrážka
- horečka
- bolest hlavy
- bolest břicha
- nevolnost (pocit na zvracení)
- řídká stolice (průjem)
- pocit únavy

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- alergická reakce charakterizovaná kožní vyrážkou, otokem tváře, potížemi s dechem (křečovitým stažením průdušek) nebo anafylaktickým šokem
- poléková reakce s celkovými příznaky (poléková reakce s eozinofilií a celkovými příznaky)
- náhlý a silný zánět jater (fulminantní hepatitida)
- závažná a život ohrožující kožní vyrážka (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza)
- zežloutnutí kůže (žloutenka)
- kopřivka
- tekutina pod kůží (angioneurotický edém)
- zvracení
- bolest svalů (myalgie)
- bolest kloubů (artralgie)
- pokles počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- abnormality v testech jaterní funkce
- pokles krevního fosforu
- zvýšení krevního tlaku

Vzácné (mohou se vyskytovat až 1 člověka z 1000):

- zánět jater (hepatitida)
- pokles počtu červených krvinek (anémie)

Nežádoucí účinky popsané níže se objevily u pacientů léčených přípravkem Viramune tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně ve fázi udržovací léčby:

Časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 10):

- kožní vyrážka
- bolest hlavy
- bolest břicha
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zánět jater (hepatitida)
- pocit únavy
- abnormality v testech jaterní funkce
- horečka
- zvracení
- řídká stolice (průjem)

Méně časté (mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100):

- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- alergická reakce charakterizovaná kožní vyrážkou, otokem tváře, potížemi s dechem (křečovitým stažením průdušek) nebo anafylaktickým šokem

- poléková reakce s celkovými příznaky (poléková reakce s eozinofilií a celkovými příznaky)
- náhlý a silný zánět jater (fulminantní hepatitida)
- závažná a život ohrožující kožní vyrážka (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza)
- pokles počtu červených krvinek (anémie)
- pokles počtu bílých krvinek (granulocytopenie)
- zežloutnutí kůže (žloutenka)
- kopřivka
- tekutina pod kůží (angioneurotický edém)
- bolest svalů (myalgie)
- bolest kloubů (artralgie)
- pokles krevního fosforu
- zvýšení krevního tlaku

Jestliže byl Viramune použit v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly hlášeny následující reakce:

- snížení počtu červených krvinek nebo krevních destiček
- zánět slinivky
- snížení kožního cití nebo abnormální kožní cití.

Tyto reakce jsou obvykle spojeny s jinými antiretrovirovými léky a lze je očekávat, jestliže je Viramune použit s jinými léky; nicméně je nepravděpodobné, že tyto reakce jsou způsobeny léčbou Viramune.

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Může dojít ke snížení počtu bílých krvinek (granulocytopenie), které je u dětí častější. Snížení počtu červených krvinek (anémie), které může mít souvislost s léčbou nevirapinem, je také u dětí častější. Stejně jako v případě kožních příznaků informujte svého lékaře o jakémkoli nežádoucím účinku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Viramune uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Viramune je třeba spotřebovat do 2 měsíců od otevření lahvičky.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Viramune obsahuje

- Léčivou látkou je nevirapinum. Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje nevirapinum 400 mg.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktózy, hypromelóza, žlutý oxid železitý a magnesium-stearát.

Jak Viramune vypadá a co obsahuje toto balení

Žluté, oválné, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním. Tablety s prodlouženým uvolňováním mají rozměr 9,3 x 19,1 mm, s vyraženým označením V04 na jedné straně a symbolem společnosti na straně druhé. Viramune 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním jsou dodávány v blistrech, s 30 nebo 90 tabletami v krabičce. Dále je 30 tablet s prodlouženým uvolňováním přípravku Viramune 400 mg je dodáváno v lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Viramune je také k dispozici jako perorální suspenze nebo tablety.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

ΕλλάδαBoehringer Ingelheim Ελλάς

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Slovenija

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.