

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viramune 200 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 200 mg nevirapiini (veevaba).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga tablett sisaldab 318 mg laktoosi (monohüdraadina).

Iga tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid. Ühele küljele on pressitud kood "54 193", lõikejoon eraldab numbrid "54" ja "193". Teisel küljel on firma logo. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Viramune on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute, noorukite ja igas vanuses laste ravis (vt lõik 4.2).

Peamine kogemus Viramune'i kasutamisel on saadud kombinatsioonis nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Viramune'le järgneva ravi valikul tuleb lähtuda kliinilisest kogemusest ja resistentsuse testidest (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Viramune't peavad ordineerima arstid, kel on kogemusi HIV infektsiooni ravis.

#### Annustamine

##### 16-aastased ja vanemad patsiendid

Viramune'i soovitatav annus on üks 200 mg tablett päevas esimesed 14 päeva (sellist harjumisperioodi tuleks kasutada, sest on leitud, et see vähendab löövetekkimise sagedust), edaspidi üks 200 mg tablett kaks korda päevas koos vähemalt kahe teise retroviirusvastase ainega.

Kui märgatakse 8 tunni jooksul, et annus jäi võtmata selleks ette nähtud ajal, peab patsient vahelejäanud annuse võtma niipea kui võimalik. Kui annus on vahele jäänud ja selleks ettenähtud ajast on möödunud üle 8 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavalisel ajal.

##### Ravi määramise soovitused

Patsientidel, kellel tekib esimese 14-päevase harjumisperioodi jooksul annusega 200 mg/päevas lööbeid, ei tohiks annust tõsta enne, kui lööve on taandunud. Tekkinud lööbeid tuleb hoolega jälgida

(vt lõik 4.4). Annustamisrežiimi 200 mg üks kord ööpäevas ei tohi jätkata üle 28 päeva, mil tuleb leida alternatiivne ravi, kuna esineb liiga madala kontsentratsiooni ja resistentsuse võimalus.

Patsiendid, kes katkestavad nevirapiini kasutamise rohkem kui 7 päevaks, peavad ravi taasalustama, lähtudes soovitatavast annustamisskeemist, kasutades kahenädalast sissejuhatavat perioodi.

Mõned toksilisused nõuavad Viramune-ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

#### *Eakad*

Nevirapiini ei ole spetsiaalselt üle 65-aastastel patsientidel uuritud.

#### *Neerukahjustus*

Neerupuudulikkusega ja dialüüsravi vajavatele patsientidele on soovitatav täiendav 200 mg annus nevirapiini pärast iga dialüüsi. Patsiendid, kelle CLcr on vähemalt 20 ml/min, ei vaja annuse kohandamist, vt lõik 5.2.

#### *Maksakahjustus*

Nevirapiini ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh' C, vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Viramune 200 mg tabletid, vastavalt eelpool kirjeldatud annustamisskeemile, on sobilikud suurematele lastele, peamiselt alla 16-aastastele noorukitele kehakaaluga üle 50 kg või kelle keha pindala on Mostelleri valemi järgi suurem kui 1,25 m<sup>2</sup>. Sellesse eagrüüpi kuuluvatele lastele, kes kaaluvad vähem kui 50 kg või kelle keha pindala on väiksem kui 1,25 m<sup>2</sup>, on saadaval ravimi suukaudne suspensioon, mida saab manustada vastavalt kehakaalule või keha pindalale (palun lugege Viramune'i suukaudse suspensiooni Ravimi omaduste kokkuvõtet).

#### Alla 3-aastased lapsed

Alla 3-aastaste ja igas muus vanuses patsientide rühmade jaoks on olemas toimeainet kiirelt vabastava suukaudse suspensiooni ravimvorm (vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet).

#### Manustamisviis

Tablette võetakse koos vedelikuga ning neid ei tohi purustada ega närida. Viramune'i võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ravi taasmääramine patsientidele, kellel on nevirapiini toimel tekkinud korduvalt püsivad rasked lööbed, lööbed koos üldsümptomitega, ülitundlikkusreaktsioonid või kliiniline hepatiit.

Tõsise maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' aste C), samuti ASAT või ALAT üle 5 korra normi ülemist piiri (*ULN*) ületava aktiivsuse korral, kuni ASAT/ALAT algväärtus on stabiliseerunud väärtuse < 5 *ULN* juures.

Taasmanustamist määrata patsientidele, kellel oli varasema nevirapiin ravi korral ASAT või ALAT väärtused > 5 *ULN* ning kellel on nevirapiini taasmanustamise korral tekkinud uuesti maksafunktsiooni häired (vt lõik 4.4).

Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide koosmanustamine, kuna on oht, et nevirapiini plasmakontsentratsioon ja kliiniline mõju vähenevad (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Viramune'i tuleb kasutada ainult koos vähemalt kahe teise retroviirusvastase ainega (vt lõik 5.1).

Viramune't ei tohi kasutada kui ainsat retroviirusevastast ravimit, kuna on selgunud, et monoterapia igasuguste retroviirusevastaste ravimitega põhjustab viiruse resistentsust.

**Nevirapiin-ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mis nõuab patsientide tähelepanelikku kontrollimist, avastamaks raskete ja eluohtlike nahareaktsioonide (sh Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja epidermise toksilise nekrolüüsi (TEN) juhtumite) ning raskekujulise hepatiidi/maksapuudulikkuse potentsiaalset ilmnemist. Maksa kõrvaltoimete ja nahareaktsioonide kõrgeim risk esineb esimesel 6 ravinädalal. Siiski igasuguste maksa kõrvaltoimete risk jätkub pärast seda perioodi ning patsientide kontrollimist tuleb jätkata sagedaste intervallide järel. Naissugu ja suuremad CD4 arvud (>250/mm<sup>3</sup> täiskasvanud naistel ja >400/mm<sup>3</sup> täiskasvanud meestel) nevirapiin-ravi alustamisel on seotud kõrgema maksakõrvaltoimete riskiga, kui patsiendil esineb tuvastatav HIV-1 RNA plasmas, st kontsentratsioon  $\geq 50$  koopiat/ml, nevirapiin-ravi algul. Kuna rasket ja eluohtlikku hepatotoksilisust on täheldatud nii kontrollitud kui kontrollimata uuringutes, eeskätt patsientidel, kelle HIV-1 viiruse kogus plasmas on vähemalt 50 koopiat/ml, ei tohi nevirapiin-ravi alustada täiskasvanud naistel, kelle CD4 rakkude arv on üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, ega täiskasvanud meestel, kelle CD4 rakkude arv on üle 400 raku/mm<sup>3</sup>, ja kel esineb HIV-1 RNA tuvastatav kogus plasmas, välja arvatud juhul kui oodatav kasu ületab riski.**

**Mõnedel juhtudel on maksakahjustus progresseerunud, vaatamata ravi lõpetamisele. Patsiendid, kel tekivad hepatiidi sümptomid, raske nahareaktsioon või ülitundlikkusreaktsioonid, peavad lõpetama nevirapiin ravi ning laskma end esimesel võimalusel meditsiiniliselt läbi vaadata. Nevirapiin-ravi ei tohi pärast rasket maksa-, naha- ega ülitundlikkusreaktsiooni uuesti alustada (vt lõik 4.3).**

**Annustamisskeemist tuleb hoolikalt kinni pidada, seda eriti esimese 14-päevase harjumisperioodi jooksul (vt lõik 4.2).**

##### Nahareaktsioonid

Rasked ja eluohtlikud nahareaktsioonid, nende seas ka surmaga lõppenud juhtumid on aset leidnud nevirapiin ravi saavatel patsientidel peamiselt ravi esimese 6 nädala jooksul. Selliste reaktsioonide hulka kuuluvad Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, löövetena ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid, üldsümptomid ja siseorganite häired. Ravi esimese 18 nädala jooksul tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Patsiente tuleb hoolikalt uurida ka lööbe tekkimisel. Tugeva lööbe või lööbega kaasnevate üldsümptomite (nagu näiteks palavik, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näoturse, lihas- või liigesevalud või üldine halb enesetunne), samuti Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimisel tuleb nevirapiin ravi patsiendil alatiseks lõpetada. Nevirapiin ravi tuleb alatiseks lõpetada ka patsientidel, kellel tekivad ülitundlikkusreaktsioonid (neid iseloomustavad lööbed, millega kaasnevad üldsümptomid, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeeniat ja neerufunktsiooni häired), vt lõik 4.4.

Viramune'i manustamine soovitatud annustest kõrgemas koguses võib suurendada selliste nahareaktsioonide nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimise sagedust ning raskust.

Seoses Viramune kasutamisega on naha ja/või maksa kõrvaltoimete patsientidel täheldatud rabdomüolüüsi.

On leitud, et prednisooni samaaegne manustamine (40 mg/päevas Viramune'i võtmise esimese 14 päeva jooksul) ei vähenda nevirapiin-seoselise lööbe tekkimist, ning seda võib seostada nevirapiinravi esimese 6 nädala jooksul tekkiva lööbe sageduse ning raskusastme suurenemisega.

On kindlaks tehtud tõsiste nahareaktsioonide tekke mõned riskifaktorid, nende hulka kuuluvad esialgselt 200 mg päevaannusest mitte kinni pidamine harjumisperioodi jooksul ning pikk vahe esmaste sümptomite ilmumise ja meditsiinilise konsultatsiooni vahel. Naistel tundub meestega võrreldes olevat suurem risk lööbe tekkimiseks, seda nii nevirapiini sisaldava kui ka mitte sisaldava ravi korral.

Patsiente tuleb teavitada, et nevirapiini peamine toksiline ilming on lööve. Patsiente tuleb õpetada koheselt teavitama oma arsti igasugustest löövetest ning vältima viivitust esmaste sümptomite tekkimise ja meditsiinilise konsultatsiooni vahel. Suurem osa nevirapiin raviga seotud löövetest tekivad esimese 6 nädala jooksul peale ravi alustamist. Seega tuleb selle perioodi jooksul hoolikalt jälgida, kas patsientidel on tekkinud lööbeid. Patsiente tuleb teavitada, et igasuguse lööbe ilmumisel kahenädalase harjumisperioodi jooksul ei tõsteta annust enne, kui lööve on taandunud. Annustamisrežiimi 200 mg üks kord ööpäevas ei tohi jätkata üle 28 päeva, mil tuleb leida alternatiivne ravi, kuna esineb liiga madala kontsentratsiooni ja resistentsuse võimalus.

Tugeva lööbe või lööbega kaasnevate üldsümptomite, nagu palavik, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näoturse, lihas- või liigesevalud või üldine halb enesetunne, tekkimisel peab patsient ravi kasutamise lõpetama ja laskma end esimesel võimalusel meditsiiniliselt läbi vaadata. Sellistel patsientidel ei tohi nevirapiin ravi uuesti alustada.

Kui patsientidel ilmneb eeldatavalt nevirapiin-seotud lööve, tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid. Keskmise või kõrge ALAT/ASAT tõusuga (> 5 ULN) patsientidel tuleb nevirapiin ravi alaliseks lõpetada.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel, mida iseloomustavad lööbed koos üldiste sümptomitega nagu palavik, artralgia, müalgia ja lümfadenopaatia, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofilia, granulotsütopeeniat ja neerufunktsiooni häire, tuleb nevirapiin ravi lõpetada ning uuesti mitte alustada (vt lõik 4.3).

#### Maksareaktsioonid

Nevirapiin ravi saavatel patsientidel on tekkinud raskeid ja eluohtlikke maksakahjustusi, sealjuures fataalne fulminantne hepatiit. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille jooksul on oluline patsiendi hoolikas jälgimine. Maksakahjustuse tekke risk on suurim ravi esimese 6 nädala jooksul. Siiski säilib risk ka peale seda perioodi ning analüüse tuleks jätkata lühikeste intervallide tagant kogu ravi kestel.

Seoses nevirapiini kasutamisega on naha ja/või maksa kõrvaltoimetega patsientidel täheldatud rabdomüolüüsi.

Üldiselt on ASAT või ALAT kõrgenenud aktiivsust ( $\geq 2,5$  ULN) ja/või kaasuvat B- või C-hepatiidi infektsiooni enne retroviirusvastast ravi seostatud suurema maksakõrvaltoimete tekke riskiga, erand pole ka nevirapiini sisaldav teraapia.

Naissugu ja suuremad CD4 arvud nevirapiin-ravi alguses eelnevat ravi mitte saanud patsientidel on seotud maksa kõrvaltoimete riski suurenemisega. Naistel on meestest kolm korda suurem sümptomaatiliste, sageli kaasuva lööbega maksakõrvaltoimete risk (naistel 5,8%, meestel 2,2%), ning varasemat ravi mitte saanud kummastki soost patsientidel, kel esineb nevirapiin-ravi alguses tuvastatav HIV-1 RNA plasmas ja suuremad CD4 arvud, on nevirapiini puhul sümptomaatiliste maksa kõrvaltoimete kõrgem risk. Retrospektiivses ülevaates, milles vaadeldi eelkõige patsiente, kelle HIV-1 viiruse hulk plasmas oli vähemalt 50 koopiat/ml, esines naistel, kelle CD4 arvud olid üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, 12 korda kõrgem sümptomaatiliste maksa kõrvaltoimete risk kui neil naistel, kelle CD4 arvud olid alla 250 raku/mm<sup>3</sup> (vastavalt 11,0% ja 0,9%). Kõrgenenud riski täheldati plasmas tuvastatava HIV-1 RNA kogusega ja CD4 rakkude arvuga üle 400 raku/mm<sup>3</sup> meestel (6,3%; versus 1,2% meestel CD4 arvuga alla 400 raku/mm<sup>3</sup>). Seda kõrgema toksilisuse riski, mis põhineb CD4 arvu läviväärtustel, ei ole avastatud patsientidel, kelle plasmas on mittetuvastatav (st <50 koopiat/ml) viiruse kogus.

Patsiente tuleb teavitada, et nevirapiin ravi esimese 18 nädala jooksul on maksareaktsioon peamine toksilisuse ilming, mis vajab hoolikat jälgimist. Neid tuleb informeerida, et hepatiidile viitavate sümptomite ilmnemisel peavad nad nevirapiini kasutamise lõpetama ning esimesel võimalusel pöörduma raviasutusse meditsiiniliseks läbivaatuseks, mis peaks sisaldama ka maksafunktsiooni analüüsi.

#### Maksafunktsiooni jälgimine

Enne nevirapiin-ravi algust ja ravi jooksul sobivate intervallide järel tuleb teostada kliinilise keemia analüüsid, sh maksafunktsiooni testid.

Nevirapiini kasutamisel on kirjeldatud maksafunktsiooni analüüsides ebanormaalseid tulemusi, mõningaid neist ka ravi esimeste nädalate jooksul.

Maksaensüümide aktiivsuse asümptomaatilist tõusu on kirjeldatud sageli ning see ei ole tingimata vastunäidustuseks nevirapiini kasutamisele. Asümptomaatiline GGT aktiivsuse tõus ei ole ravi jätkamisele vastunäidustuseks.

Ravi esimese 2 kuu jooksul tuleb teha maksafunktsiooni analüüsi iga kahe nädala tagant, seejärel 3-ndal kuul ning edaspidi regulaarselt. Maksafunktsiooni analüüsi tuleb teha siis, kui patsiendil ilmnevad hepatiidile ja/või ülitundlikkusele viitavad märgid või sümptomid.

Kui ASAT või ALAT aktiivsus on enne ravi alustamist või ravi ajal  $\geq 2,5$  ULN, tuleb maksafunktsiooni analüüsi teha sagedamini regulaarsete arstikülastuste käigus. Nevirapiin ravi ei tohi määrata patsientidele, kelle ASAT või ALAT ravieelne aktiivsus on  $> 5$  ULN, kuni ASAT/ALAT väärtus on stabiliseerunud tasemel  $< 5$  ULN (vt lõik 4.3).

Arstid ja patsiendid peavad olema valvsad hepatiidi eelnähtude või leidude ilmnemise suhtes nagu isutus, iiveldus, ikterus, bilirubinuuria, hele väljaheide, hepatomegalia või maksa tundlikkus. Patsiente tuleb teavitada, et nad otsiksid selliste märkide ilmnemisel koheselt meditsiinilist abi

**Kui ASAT või ALAT aktiivsus on ravi jooksul tõusnud  $> 5$  ULN, tuleks nevirapiini võtmine koheselt lõpetada. Kui ASAT ja ALAT aktiivsus langeb tagasi algväärtuseni ja kui patsiendil ei ole hepatiidi kliinilisi märke või sümptomeid, lööbeid, üldsümptomeid või teisi organite düsfunktsioonile viitavaid ilminguid, siis võib nevirapiin ravi järkjärguliselt taas alustada, võttes esimese 14 päeva jooksul annuse 200 mg/päevas, seejärel 400 mg/päevas. Sellistel juhtudel on vajalik maksafunktsiooni sagedasem uurimine. Kui maksafunktsiooni ebanormaalsed näitajad ilmnevad uuesti, tuleb nevirapiin ravi alatiseks lõpetada.**

**Kliinilise hepatiidi ilmnemisel, mida iseloomustavad isutus, iiveldus, oksendamine, ikterus ja laboratoorsed näitajad, nagu maksafunktsiooni näitajate keskmised või rasked kõrvalekalded (välja arvatud GGT), tuleb nevirapiin ravi alatiseks lõpetada. Viramune'i ei tohi uuesti manustada patsientidele, kellel on nevirapiini toimele tekkinud hepatiidi tõttu ravi lõpetatud.**

#### Maksahaigused

Viramune'i ohutus ja efektiivsus oluliste maksahäiretega patsientidel ei ole tõestatud. Viramune on raske maksapuudulikkusega patsientidele vastunäidustatud (Child-Pugh' aste C, vt lõik 4.3). Farmakokineetilised andmed osutavad, et nevirapiinikasutamisel mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B) patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik. Patsientidel, kellel on krooniline B- või C-hepatiit ja keda ravitakse kombineeritud retroviirusvastase teraapiaga, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt fataalsete maksakahjustuste tekkeks. Samaaegse hepatiit B või C viiruse vastase ravi korral uurige ka vastavate ravimite kohta käivat informatsiooni.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sh ägeda või kroonilise hepatiidiga patsientidel on kombineeritud antiretroviirusravi ajal maksafunktsiooni häirete sagedus suurem ja seega tuleb neid uurida vastavalt standardprotokollile. Kui sellistel patsientidel ilmneb maksahaiguse süvenemine, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

### Teised hoiatused

On kirjeldatud tõsiste maksakahjustuste, sh maksa siirdamist vajava maksapuudulikkuse teket HIV nakkusega indiviididel, kes on saanud Viramune'i mitmekordseid annuseid viirus-ekspositsiooni järgse profülaktika (PEP - *post-exposure-prophylaxis*) raames, mis on antud ravimi heakskiitmata kasutamise viisi. Viramune'i kasutamist PEP-ks ei ole uuringus hinnatud, eelkõige ravi kestvuse seisukohast ning on seetõttu kindlalt mittesoovitav.

Kombineeritud ravi nevirapiiniga ei ole HIV-1 nakkusega patsiente tervendav ravi; patsientidel võivad jätkuda kaugelarenenud HIV-1 infektsioonist tingitud haiguste juhud, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid.

Hormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid peale depoo-medroksüprogesteroonatsetaati (DMPA) ei tohi Viramune'i kasutataval naistel ainsa kontratseptsioonimeetodina kasutada, kuna nevirapiin võib vähendada selliste preparaatide plasmakontsentratsiooni. Sellel põhjusel ning ka HIV ülekande riski vähendamiseks soovitatakse kasutada kondoomi või teisi barjäärmeetodeid. Lisaks, kui nevirapiin-ravi ajal kasutatakse postmenopausaalset hormoonasendusravi, tuleb selle ravitoimet jälgida.

### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kliinilistes uuringutes kaasnes Viramune'i kasutamisega HDL kolesterooli kontsentratsiooni tõus ning HDL kolesterooli suhte paranemine üldkolesteroolis. Siiski, kuna puuduvad spetsiifilised uuringud, ei ole nende leidude kliiniline tähendus teada. Lisaks, Viramune ei ole näidanud glükoositaseme häirete põhjustamist.

Osteonekroos: kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelarenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom: raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilist seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäirete (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) esinemist, kuid nende tekkeni on registreeritud varieeruvat aega ning need juhtumid võivad esineda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed näitavad, et rifampitsiini ja nevirapiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Lisaks ei soovitata Viramune'i kombineerida järgmistega: efavirens, ketokonasool, etraviriin, rilpiviriin, elvitegraviir (kombinatsioonis kobitsistaadiga), atasanaviir (kombinatsioonis ritonaviiriga), fosamprenaviir (ilma samaaegse ritonaviiri väikeste annuste manustamiseta) (vt lõik 4.5).

Zidovudiini kasutamisega kaasneb sageli granulotsütopeenia. Seetõttu esineb patsientidel, kes saavad samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini – eriti lastel ja suuremaid zidovudiini annuseid saavatel patsientidel või luuüdi vähese reserviga patsientidel, eriti kaugelarenenud HIV-haigusega patsientidel

granulotsütopeenia suurenenud risk. Sellistel patsientidel tuleb hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida.

Laktoos: Viramune tabletid sisaldavad maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse kohta 636 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nevirapiin on CYP3A ning võib-olla ka CYP2B6 indutseerija, kusjuures maksimaalne indutseerimine toimub 2...4 nädalat pärast korduvate annustega ravi alustamist.

Koos nevirapiiniiga manustatuna võivad seda metaboolset rada kasutatavatel ühenditel langeda kontsentratsioonid plasmas. Kombinatsioonis nevirapiiniiga kasutamisel soovitatakse P450 abil metaboliseeruvatel ravimitel terapeutilist efektiivsust hoolikalt jälgida.

Nevirapiini imendumist ei mõjуста toit, antatsiidid ega aluselise puhverainega koostatud ravimid.

Koostoime andmed on esitatud geomeetrilise keskmisena 90% usaldusintervalliga (90% UI), kui need andmed on kättesaadavad. MT = mittetuvastatav, ↑ = suureneb, ↓ = väheneb, ↔ = toime puudub.

Ravimpreparaadid ravivaldkondade järgi	Koostoime	Soovitused samaaegseks manustamiseks
<b>INFEKTSIOONIVASTASED</b>		
<b>Retroviirusevastased</b>		
<b><i>NRTId (nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)</i></b>		
Didanosiin 100...150 mg 2 korda ööpäevas	Didanosiini AUC ↔ 1,08 (0,92...1,27) Didanosiini C <sub>min</sub> MT Didanosiini C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79...1,21)	Didanosiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Emtritsitabiin	Emtritsitabiin ei inhibeeri inimese CYP 450 ensüüme.	Viramune'i ja emtritsitabiini võib manustada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Abakaviir	Abakaviir ei inhibeerinud inimese maksa mikrosoomides tsütokroom P450 isovorme.	Viramune'i ja abakaviiri võib manustada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Lamivudiin 150 mg 2 korda ööpäevas	Lamivudiini kliirensi ja jaotusruumala osas ei täheldata muutusi, mis näitab, et nevirapiin ei avalda lamivudiini kliirensile indutseerivat toimet.	Lamivudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Stavudiin: 30/40 mg 2 korda ööpäevas	Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89...1,03) Stavudiini C <sub>min</sub> MT Stavudiini C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86...1,03)  Nevirapiin: võrreldes kontrollrühmaga, näisid tasemed muutumatutena.	Stavudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Tenofoviir 300 mg üks kord ööpäevas	Tenofoviiri plasmakontsentratsioonid jäid nevirapiiniga koosmanustamisel muutumatuks.	Tenofoviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.



	Tenofoviiri samaaegne manustamine ei muutnud nevirapiini taset plasmas.	
Zidovudiin 100...200 mg 3 korda ööpäevas	Zidovudiini AUC ↓ 0,72 (0,60...0,96) Zidovudiini C <sub>min</sub> MT Zidovudiini C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49...1,04)  Nevirapiin: Zidovudiin ei avaldanud toimet farmakokineetikale.	Zidovudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata. Zidovudiini kasutamisega kaasneb sageli granulotsütopeenia. Seetõttu esineb patsientidel, kes saavad samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini – eriti lastel ja suuremaid zidovudiini annuseid saavatel patsientidel või luuüdi vähese reserviga patsientidel, eriti kaugelearenenud HIV-haigusega patsientidel – granulotsütopeenia suurenenud risk. Sellistel patsientidel tuleb hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida.
<b>NNRTId (mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	Efavirensi AUC ↓ 0,72 (0,66...0,86) Efavirensi C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65...0,81) Efavirensi C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77...1,01)	Efavirensi ei soovitata koos Viramune'iga manustada (vt lõik 4.4), kuna nende toksilisused summeeruvad ja efektiivsus ei ole parem kui kummalgi NNRTI-l üksikuna (2NN uuringu tulemusi vt lõik 5.1).
Etraviriin	Etraviriini ja nevirapiini samaaegsel kasutamisel võib etraviriini plasmakontsentratsioon oluliselt langeda ja ravitoime väheneda.	Viramune'i ei soovitata samaaegselt NNRTI-dega kasutada (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin	Koostoimet ei ole uuritud.	Viramune'i ei soovitata samaaegselt NNRTI-dega kasutada (vt lõik 4.4).

<b><i>PII (proteaasi inhibiitorid)</i></b>		
Atasnaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas 400/100 mg üks kord ööpäevas	<p><u>Atasnaviir/r 300/100mg:</u> Atasnaviir/r AUC ↓ 0,58 (0,48...0,71) Atasnaviir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20...0,40) Atasnaviir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60...0,86)</p> <p><u>Atasnaviir/r 400/100mg</u> Atasnaviir/r AUC ↓ 0,81 (0,65...1,02) Atasnaviir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27...0,60) Atasnaviir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85...1,24) (võrreldes annusega 300/100mg ilma nevirapiiniga)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17...1,34) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22...1,43) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09...1,25)</p>	Atasnaviiri/ritonaviiri ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis Viramune'iga (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir 400/100 mg 2 korda ööpäevas	<p>Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97...1,57) Darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79...1,32) Darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14...1,73)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12...1,44) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20...1,82) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02...1,37)</p>	Darunaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas	<p>Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55...0,80) Amprenaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49...0,85) Amprenaviiri C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63...0,89)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19...1,40) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21...1,49) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14...1,37)</p>	Fosamprenaviiri ei soovitata koos Viramune'iga kasutada, kui fosamprenaviiri ei manustata koos ritonaviiriga (vt lõik 4.4).
Fosamprenaviir/ritonaviir 700/100 mg 2 korda ööpäevas	<p>Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77...1,03) Amprenaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69...0,96) Amprenaviiri C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85...1,10)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05...1,24) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10...1,35) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03...1,24)</p>	Fosamprenaviiri/ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Lopinaviir/ritonaviir (kapslid) 400/100 mg 2 korda ööpäevas	<p><u>Täiskasvanud patsientidel:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53...0,98) Lopinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28...0,74) Lopinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62...0,95)</p>	Kombinatsioonis Viramune'iga soovitatakse suurendada lopinaviiri/ritonaviiri annust kuni 533/133 mg (4 kapslini) või 500/125 mg (5 tabletti), tugevusega 100/25 mg iga tabletti kaks korda ööpäevas söögi ajal. Viramune'i annust ei ole vaja kohandada, kui kasutatakse koos lopinaviiriga.

Lopinaviir/ritonaviir (suukaudne lahus) 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2 korda ööpäevas	<u>Laste!</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56...1,09) Lopinaviiri C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25...0,82) Lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64...1,16)	Kasutades lastel kombinatsioonis Viramune'iga, tuleb kaalutleda lopinaviiri/ritonaviiri annuse suurendamist kuni 300/75 mg/m <sup>2</sup> kaks korda ööpäevas söögi ajal, eriti selliste patsientide puhul, kel võib kahtlustada tundlikkuse vähenemist lopinaviirile/ritonaviirile.
Ritonaviir 600 mg 2 korda ööpäevas	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79...1,07) Ritonaviiri C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76...1,14) Ritonaviiri C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78...1,07)  Nevirapiin: samaaegse ritonaviiri manustamisega ei kaasne nevirapiini plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulisi muutusi.	Ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Sakvinaaviir/ritonaviir	Piiratud andmed, mis on olemas ritonaviiri abil võimendatud sakvinaaviiri pehmete želatiinkapslite kohta, ei osuta mingile kliiniliselt olulisele koostoimele ritonaviiri abil võimendatud sakvinaaviiri ja nevirapiini vahel.	Sakvinaaviiri/ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Tipranaviir/ritonaviir 500/200 mg 2 korda ööpäevas	Spetsiifilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Piiratud andmed, mis on saadud HIV- nakkusega patsientide IIa faasi uuringust, on näidanud kliiniliselt mitteolulist, 20%- list TPV C <sub>min</sub> langust	Tipranaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>HIV sisenemise inhibiitorid</b>		
Enfuvirtiid	Metabolismiteest tulenevalt ei ole enfuvirtiidi ja nevirapiini vahel oodata kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.	Enfuvirtiidi ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Maravirok 300 mg üks kord ööpäevas	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6...1,55) Maraviroki C <sub>min</sub> MT Maraviroki C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94...2,52) võrreldes kontrollrühmaga  Nevirapiini kontsentratsioone pole mõõdetud, koostoimeid pole oodata.	Maraviroki ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>Integraasi inhibiitorid</b>		
Elvitegraviir/ kobitsistaat	Koostoimet ei ole uuritud. Kobitsistaat, mis on tsütokroom P450 3A inhibiitor, inhibeerib oluliselt maksaensüüme nagu ka teisi metabolismiteid. Seega on samaaegse manustamise tulemuseks tõenäoliselt kobitsistaadi ja Viramune'i plasmatasemete muutus.	Viramune'i manustamist samaaegselt elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooniga ei soovitata (vt lõik 4.4).

Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas	Kliinilised andmed puuduvad. Raltegraviiri metabolismiteest tulenevalt pole koostoimeid oodata.	Raltegraviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>Antibiootikumid</b>		
Klaritromütsiin 500 mg 2 korda ööpäevas	Klaritromütsiini AUC ↓ 0,69 (0,62...0,76) Klaritromütsiini C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30...0,64) Klaritromütsiini C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69...0,86)  Metaboliit 14-OH klaritromütsiini AUC ↑ 1,42 (1,16...1,73) Metaboliit 14-OH klaritromütsiini C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68...1,49) Metaboliit 14-OH klaritromütsiini C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21...1,80)  Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 1,24 võrreldes kontrollrühmaga.	Tsirkuleeriva klaritromütsiini kogus vähenes märkimisväärselt. Tsirkuleeriva 14-OH metaboliidi kogus suurenes. Kuna klaritromütsiini aktiivsel metaboliidil on vähenenud aktiivsus <i>Mycobacterium avium- intracellulare</i> kompleksi vastu, võib üldine patogeenvastane aktiivsus muutuda. Tuleb kaalutleda klaritromütsiini alternatiivide – nt asitromütsiini – kasutamist. Soovitatav on tähelepanelik jälgimine maksafunktsiooni hälvete osas.
Rifabutiin 150 või 300 mg üks kord ööpäevas	Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98...1,40) Rifabutiini C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84...1,37) Rifabutiini C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09...1,51)  Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84...1,84) Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86...1,74) Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98...1,68)  Registreeriti kliiniliselt mitteolulist nevirapiini kliirensi tõusu (9% võrra), võrreldes varasemate andmetega.	Märkimisväärselt toimet rifabutiini ja Viramune'i FK parameetritele ei ole täheldatud. Rifabutiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata. Siiski, seoses suure patsientidevahelise erinevusega võivad mõnel patsiendil esineda suured tsirkuleeriva rifabutiini kontsentratsiooni tõusud, mistõttu nad võivad olla enim ohustatud rifabutiini toksilisusest. Seetõttu tuleb samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas	Rifampitsiini AUC ↔ 1,11 (0,96...1,28) Rifampitsiini C <sub>min</sub> MT Rifampitsiini C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91...1,22)  Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapiini C <sub>max</sub> ↓ 0,50 võrreldes kontrollrühmaga.	Rifampitsiini ja Viramune'i ei soovitata samaaegselt kasutada (vt lõik 4.4). Arstid, kel on vaja ravida kaasuvat tuberkuloosi infektsiooni põdevat ja Viramune'i sisaldavat raviskeemi saavat patsienti, võiksid kaalutleda rifabutiini samaaegset kasutamist.

<b>Seentevastased ained</b>		
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas	Flukonasooli AUC ↔ 0,94 (0,88...1,01) Flukonasooli C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86...1,01) Flukonasooli C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85...0,99)  Tsirkuleeriva nevirapiini hulk: ↑100%, võrreldes kontrollrühmaga, kus kasutati nevirapiini monoterapiat.	Kuna esineb tsirkuleeriva Viramune'i koguse suurenemise oht, tuleb olla eriti tähelepanelik, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt, ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas	Itrakonasooli AUC ↓ 0,39 Itrakonasooli C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonasooli C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapiin: nevirapiini farmakokineetilistes parameetrites ei esinenud märkimisväärset erinevust.	Kui neid kaht ravimit kasutatakse samaaegselt, tuleb kaalutleda itrakonasooli annuse suurendamise vajadust.
Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas	Ketokonasooli AUC ↓ 0,28 (0,20...0,40) Ketokonasooli C <sub>min</sub> MT Ketokonasooli C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42...0,73)  Nevirapiini plasmakontsentratsioonid: ↑ 1,15...1,28, võrreldes kontrollrühmaga.	Ketokonasooli ja Viramune'i ei soovitata samaaegselt kasutada (vt lõik 4.4).
<b>KROONILISE B- JA C-HEPATIIDI VIIRUSEVASTASED RAVIMID</b>		
Adefoviir	<i>In vitro</i> uuringute tulemused näitasid adefoviiri nõrka antagonismi nevirapiini suhtes (vt lõik 5.1), mida ei kinnitanud kliinilised uuringud, mistõttu nevirapiini efektiivsuse vähenemist ei ole oodata. Adefoviir ei mõjutanud ühtki tavalist CYP isovormi, mis teadaolevalt osalevad inimesel ravimite metabolismis, ning eritub renaalselt. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Adefoviiri ja Viramune'i võib kasutada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Entekaviir	Entekaviir ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide substraat, indutseerija ega inhibiitor. Entekaviiri metabolismiteest tulenevalt ei ole kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid oodata.	Entekaviiri ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Interferoonid (pegüleeritud interferoonid alfa 2a ja alfa 2b)	Interferoonid ei avalda teadaolevalt toimet CYP 3A4-le ega 2B6-le. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Interferoone ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Ribaviriin	<i>In vitro</i> uuringute tulemused näitasid ribaviriini nõrka antagonismi nevirapiini suhtes (vt lõik 5.1), mida ei kinnitanud kliinilised uuringud, mistõttu nevirapiini efektiivsuse vähenemist ei ole oodata. Ribaviriin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme ning toksikoloogilistest uuringutest ei ole saadud tõendeid, et	Ribaviriini ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.

	ribaviriin indutseeriks maksaensüüme. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	
Telbivudiin	Telbivudiin ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümsüsteemi substraat, indutseerija ega inhibiitor. Telbivudiini metabolismiteest tulenevalt ei ole kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid oodata.	Telbivudiini ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
<b>ANTATSIIDID</b>		
Tsimetidiin	Tsimetidiin: märkimisväärsed toimet tsimetidiini FK parameetritele ei ole täheldatud.  Nevirapiini $C_{min}$ ↑ 1,07	Tsimetidiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>ANTIAGREGANDID</b>		
Varfariin	Nevirapiini ja antiagregant varfariini koostoime on keerukas ning nende samaaegsel kasutamisel võib kaasneda nii hüübivusaja pikenemine kui lühenemine.	Antikoagulatsiooni taseme hoolikas jälgimine peab olema tagatud.
<b>KONTRATSEPTIIVID</b>		
Depoo-medroksü-progesteronatsetaat (DMPA) 150 mg iga 3 järel	DMPA AUC ↔ DMPA $C_{min}$ ↔ DMPA $C_{max}$ ↔  Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini $C_{max}$ ↑ 1,20	Samaaegne Viramune'i manustamine ei muutnud DMPA ovulatsiooni pärssivaid toimeid. DMPA-d ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Etinüülöstradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67...0,97) EE $C_{min}$ MT EE $C_{max}$ ↔ 0,94 (0,79...1,12)	Viramune'i saavatel naistel ei tohi kasutada suukaudseid hormonaalseid kontratseptiive kui ainsat rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.4). Ohutuse ja efektiivsuse suhtes ei ole koos Viramune'iga testitud hormonaalsete kontratseptiivide (suukaudsete või muude aplikatsioonivormide) sobivaid annuseid peale DMPA.
Noretisteroon (NET) 1,0 mg üks kord ööpäevas	NET AUC ↓ 0,81 (0,70...0,93) NET $C_{min}$ MT NET $C_{max}$ ↓ 0,84 (0,73...0,97)	
<b>ANALGEETIKUMID/OPIOIDID</b>		
Metadoon Individaalne annustamine	Metadooni AUC ↓ 0,40 (0,31...0,51) Metadooni $C_{min}$ MD Metadooni $C_{max}$ ↓ 0,58 (0,50...0,67)	Metadoonile jäetud patsiente, kel alustatakse Viramune-ravi, tuleb jälgida võõrutusnähtude osas ning vajadusel metadooni annust korrigeerida.
<b>TAIMSED PREPARAADID</b>		
Naistepuna	Samaaegsel taimse preparaadi naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> ) kasutamisel võivad nevirapiini kontsentratsioonid seerumis väheneda. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide	Naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ja Viramune'i ei tohi samaaegselt kasutada (vt lõik 4.3). Kui patsient juba kasutab naistepuna, siis

	ja/või transportvalkude indutseerimisest naistepuna poolt.	kontrollige nevirapiini kontsentratsiooni ja võimalusel ka viiruse hulka ning lõpetage naistepuna kasutamine. Pärast naistepuna kasutamise lõpetamist võib nevirapiini kontsentratsioon veres tõusta. Viramune'i annus võib vajada korrigeerimist. Indutseeriv toime võib kesta vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna manustamise lõpetamist.
--	--	--

Muu informatsioon:

Nevirapiini metaboliidid: inimese maksa mikrosoomide uuringud näitasid, et nevirapiini hüdroksüleeritud metaboliitide tekkimist ei mõjutanud dapsooni, rifabutiini, rifampitsiini ja trimetoprim/sulfametoksasooli juuresolek. Ketokonasool ja erütromütsiin inhibeerisid oluliselt nevirapiini hüdroksüleeritud lõpp-produktide tekkimist.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised ei tohi kasutada ainsa eostumisvastase meetmena suukaudseid kontratseptiive, kuna nevirapiin võib nende ravimite kontsentratsioone plasmas alandada (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Olemasolevad andmed rasedate kohta ei ole näidanud teratogeensust, embrüonaalset ega neonataalset toksilisust. Seni puuduvad muud olulised epidemioloogilised andmed.

Tiinete rottide ja küülikutega läbiviidud reproduktiivsetes uuringutes ei leitud märgatavat teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Rasedate naiste adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud. nevirapiini määramisel rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Kuna hepatotoksilisust esineb sagedamini naistel, kelle CD4 rakkude arv on üle 250 raku/mm<sup>3</sup> ja plasmas on tuvastatav HIV-1 RNA (vähemalt 50 koopiat/ml), tuleb raviotsuse langetamisel seda arvesse võtta (vt lõik 4.4).

Imetamine

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati rottidel tõendeid fertiilsuse kahjustumise kohta.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad spetsiifilised uuringud autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet puudutavate toimete kohta. Siiski tuleb patsientidele selgitada, et neil võib Viramune-ravi ajal esineda selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus. Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinatega töötamisel. Kui patsientidel esineb väsimus, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinatega töötamine.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõigis kliinilistes uuringutes kõige sagedamini registreeritud Viramune'iga seotud kõrvaltoimeteks on olnud lööve, allergilised reaktsioonid, hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, palavik, peavalu ja lihaskrambid.

Turuletulekujärgsed kogemused on näidanud, et kõige tõsisemad kõrvaltoimed on: Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, raske hepatiit / maksapuudulikkus ning reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida iseloomustavad lööbed koos üldiste sümptomitega nagu palavik, artralgia, müalgia ja lümfadenopaatia, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeenia ja neerupuudulikkus. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille ajal on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

#### Tabelisse kantud kõrvaltoimete kokkuvõte

Kirjeldataud on järgnevaid kõrvaltoimeid, mis võivad olla põhjuslikus seoses Viramune'i manustamisega. Sageduste arvutamisel on lähtutud kliiniliste uuringute kogutud andmetest selliste kõrvaltoimete kohta, mida arvatakse olevat seotud Viramune'i raviga.

Sageduse määratlused põhinevad järgneval: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ )

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Sage granulotsütopeenia  
Aeg-ajalt aneemia

#### *Immuunsüsteemi häired*

Sage ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon, angioödem, urtikaaria)  
Aeg-ajalt anafülaktiline reaktsioon  
Harv reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage peavalu

#### *Seedetrakti häired*

Sage iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus,

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Sage hepatiit (sh raskekujuline ja eluohtlik maksatoksilisus) (1,9%)  
Aeg-ajalt ikterus  
Harv fulminantne hepatiit (mis võib lõppeda surmaga)

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga sage lööve (12,5%)  
Aeg-ajalt Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermise nekrolüüs (mis võib lõppeda surmaga) (0,2%), angioödem, urtikaaria

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt liigesevalu, lihasvalu

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage püreeksia, väsimus

#### *Uuringud*

Sage kõrvalekalle maksafunktsiooni testides (alaniinaminotransferaasi tõus; transaminaaside tõus; aspartaataminotransferaasi tõus; gamma-glutamüültransferaasi tõus; maksaensüümide aktiivsuse tõus; hüpertransaminaseemia)  
Aeg-ajalt fosfori hulga langus veres; vererõhu tõus

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Uuringus 1100.1090, milles registreeriti enamus sarnaseid kõrvaltoimeid (n = 28), esines platseebot saanud patsientidel suurem granulotsütopeenia esinemissagedus (3,3%) kui nevirapiini patsientidel (2,5%).



See kõrvaltoime selgitati välja müügijärgse jälgimise käigus, kuid ei täheldatud randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes. Sageduse kategooria arvestati statistilisest kalkulatsioonist, mis põhines nevirapiinile eksponeeritud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes (n = 2 718).

Vähenenud vere fosforisisalduse ja vererõhu tõusu täheldati kliinilistes uuringutes, milles manustati samaaegselt tenofoviiri/emtritsitabiini.

#### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Kui nevirapiini on kasutatud koos teiste retroviirusevastaste ravimitega, on täheldatud ka järgmisi kõrvaltoimeid: pankreatiit, perifeerne neuropaatia ja trombotsütopeeniat. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kaasnud teiste retroviirusevastaste ravimitega ning need võivad esineda, kui nevirapiini kasutatakse kombinatsioonis teiste preparaatidega, kuid on ebatõenäoline, et need kõrvaltoimed on tingitud nevirapiin-ravist. Harva on registreeritud maksa- ja neerupuudulikkuse sündroomid.

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäirete (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) esinemist, kuid nende tekkeni on registreeritud varieeruvat aega ning need juhtumid võivad esineda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

#### *Nahk ja nahaalused koed*

Kõige tavalisem nevirapiini kliiniline toksilisuse ilming on lööve. Viramune-seoseline lööve tekib kombineeritud ravi korral kontrollrühmaga uuringutes 12,5%-l patsientidest.

Lööbed on tavaliselt kerged kuni keskmise raskusega, makulopapulaarsed erüteemsed nahalööbed, koos sügelemisega või ilma selleta, paiknedes kerel, näos ja jäsemetel. Kirjeldatud on ülitundlikkust (anafülaktilist reaktsiooni, angioödeemi ja urtikaariat). Lööbed tekivad üksi või ravimile reaktsiooni kontekstis koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida iseloomustavad lööbele lisanduvad üldsümptomid nagu palavik, artralgia, müalgia ja lümfadenopaatia, lisaks siseorganite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeeniat ja neerufunktsiooni häire.

Nevirapiin ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud raskete ja eluohtlike nahareaktsioonide tekkimist, nende hulka kuuluvad Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). On registreeritud letaalse lõppega Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimile reaktsiooni juhte. Suurem osa rasketest löövetest tekkis ravi esimese 6 nädala jooksul, mõned patsiendid vajasisid hospitaliseerimist, üks patsient vajasis kirurgilist operatsiooni (vt lõik 4.4).

#### *Maks ja sapiteed*

Kõige sagedamini täheldatud laboratoorsete näitajate kõrvalekalded on maksafunktsiooni näitajate (LFT-de) taseme tõusud, mille hulka kuuluvad ALAT, ASAT, GGT aktiivsus, totaalne bilirubiini kontsentratsioon ja aluselise fosfataasi aktiivsus. Kõige sagedasemad on asümptomaatilised GGT aktiivsuse tõusud. Kirjeldatud on ikteruse juhte. Nevirapiin ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud hepatiidi juhte (raskeid ja eluohtlikke maksakahjustusi, kaasa arvatud fataalne fulminantne hepatiit). Parimaks raske maksakahjustuse ennustajaks oli maksafunktsiooni näitajate kõrge tase enne ravi algust. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille ajal on oluline patsientide hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

## Lapsed

361 pediaatrilise patsiendiga, kellest enamus sai kombineeritud ravi ZDV ja/või ddI-ga, läbiviidud kliinilise uuringu kogemusel põhinevalt olid seoses nevirapiiniga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed samasugused nagu täiskasvanuil. Lastel täheldati sagedamini granulotsütopeeniat. Avatud kliinilises uuringus (ACTG 180) esines granulotsütopeeniat, mida seostati ravimiga, 5 patsiendil 37-st (13,5%). Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus ACTG 245 oli ravimiga seotud raske granulotsütoopenia esinemissagedus 5/305 (1,6%). Selles patsientide populatsioonis on kirjeldatud üksikuid Stevensi-Johnsoni sündroomi või Stevensi-Johnsoni sündroomi / toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhte.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Nevirapiini üleannusele ei ole teada ühtegi antidooti. Kirjeldatud on Viramune'i üleannustamise juhte kogustega 800 kuni 6000 mg päevas kuni 15 päeva jooksul. Patsientidel on tekkinud turse, sölmeline erütem, väsimus, palavik, peavalu, unetus, iiveldus, kopsu infiltraadid, lööve, peeringlus, oksendamine, transaminaaside aktiivsuse tõus ja kehakaalu langus. Kõik need nähud taandusid nevirapiini manustamise lõpetamisel.

## Lapsed

Registreeritud on üks suur, tahtmatu üleannustamine vastsündinule. Manustatud annus oli 40-kordne soovituslik annus, mis on 2 mg/kg/ööpäevas. Täheldati erandlikku neutropeeniat ja hüperlaktateemiat, mis kadus spontaanselt ühe nädala jooksul ilma igasuguste kliiniliste tüsistusteta. Ühe aasta pärast oli lapse areng normaalne.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood J05AG01.

### Toimemehhanism

Nevirapiin on HIV-1 NNRTI (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor). Nevirapiin on HIV-1 pöördtranskriptaasi mittekonkureeriv inhibiitor, kuid ta ei avalda bioloogiliselt märkimisväärset inhibeerivat toimet HIV-2 pöördtranskriptaasile ega eukarüootsetele DNA polümeraasidele  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ja  $\delta$ .

### Viirusevastane toime *in vitro*

Nevirapiinil ilmnes keskmine  $EC_{50}$  väärtus (50% inhibeeriv kontsentratsioon) 63 nm A, B, C, D, F, G ja H klaadidest pärinevate HIV-1 isolaatide M rühma kogumi ja inimloote neerude 293 rakus replitseerivate tsirkuleerivate rekombinantsete vormide (CRF) CRF01\_AE, CRF02\_AG ja CRF12\_BF vastu. Kahte tuhandet üheksasada kahtkümmend kolme (2 923) peamiselt B alamtüübi HIV-1 kliinilist isolaati hõlmavas kogumis oli keskmine  $EC_{50}$  väärtus 90 nm. Samasugused  $EC_{50}$  väärtused saadakse, kui nevirapiini viirusevastast toimet mõõdetakse perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes, monotsüütsetes makrofaagides või lümfoblastoidsetes rakuliinides. Nevirapiin ei avaldanud viirusevastast toimet rakukultuurides O rühma HIV-1 isolaatide ega HIV-2 isolaatide vastu.

Nevirapiinil koos efavirensiga ilmnes tugev antagonistlik HIV-1 vastane aktiivsus *in vitro* (vt lõik 4.5), mis summeerus proteaasi inhibiitori ritonaviri või HIV sünteesi inhibiitori enfuvirtiidi antagonistlike toimetega. Nevirapiinil tõestati summeeruv või sünergistlik HIV-1 vastane aktiivsus kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite amprenaviiri, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, sakvinaaviiri

ja tipranaviiri ning nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite abakaviiri, didanosini, emtritsitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiiniga. *In vitro* toimisid nevirapiini HIV-1 vastasele aktiivsusele antagonistlikult HBV-vastane ravim adefoviir ja HCV-vastane ravim ribaviirin.

### Resistentsus

Rakukultuuris tekivad nevirapiini suhtes vähenenud tundlikkusega (100...250 korda) HIV-1 isolaadid. Genotüübi analüüs näitas mutatsioone HIV-1 pöördtranskriptaasi geenides Y181C ja/või V106A, olenevalt kasutatud viirusetüvest ja rakuliinist. Rakukultuuris nevirapiiniresistentsuse tekkimiseni kuluv aeg ei muutunud, kui ravivalik hõlmas nevirapiini kombinatsioonis mitme teise NNRTI-ga.

Genotüübi analüüs isolaatidega, mis olid saadud varasemat retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt, kel esines virooloogiline ebaõnnestumine (n=71) pärast 48-nädalast ravi nevirapiiniga üks kord ööpäevas (n=25) või kaks korda ööpäevas (n=46) kombinatsioonis lamivudiini ja stavudiiniga, näitas, et vastavalt 8 patsiendilt 25-st ja 23 patsiendilt 46-st saadud isolaadid sisaldasid vähemalt üht järgmistest NNRTI-resistentsusega seotud asendustest:

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

### Ristresistentsus

*In vitro* on täheldatud kiiret HIV tüvede tekkimist, mis on NNRTIde suhtes ristuvalt resistentsed. Pärast nevirapiini virooloogilist ebaõnnestumist on oodata ristuvat resistentsust efavirensi suhtes. Olenevalt resistentsustestide tulemustest, võib seejärel kasutada etraviriini sisaldavat raviskeemi. Ristuv resistentsus nevirapiini ja kas HIV proteaasi inhibiitorite, HIV integraasi inhibiitorite või HIV sisenemise inhibiitorite vahel on ebatõenäoline, kuna selles osalevate ensüümide sihtmärgid on erinevad. Samuti on nevirapiini ja NRTIde vahelise ristuva resistentsuse võimalus väike, kuna molekulidel on erinevad pöördtranskriptaasile seondumise kohad.

### Kliinilised tulemused

Viramune'i mõju on hinnatud nii eelnevat ravi saanud kui ka mitte saanud patsientidel.

### Varasema ravita patsientidega teostatud uuringud

#### *2NN uuring*

Kahekordne mittenukleeosiidide uuring 2 NN oli randomiseeritud, avatud, multitsentriline, prospektiivne uuring, milles võrreldi NNRTIsid nevirapiini, efavirensi ja mõlema ravimi kombinatsiooni kasutamist.

1 216 retroviirusevastast ravi mittesaanud patsienti, kellel mõõdeti HIV-1 RNA algväärtuseks plasmas üle 5 000 koopiat/ml, määrati gruppidesse, kus 48 nädala jooksul manustati Viramune'i 400 mg üks kord ööpäevas, Viramune'i 200 mg 2 korda ööpäevas, efavirensi 600 mg üks kord ööpäevas või Viramune'i (400 mg) ja efavirensi (800 mg) üks kord ööpäevas, lisaks stavudiini ja lamivudiini. Esmase tulemusnäitajana, milleks oli ravi ebaõnnestumine, määratleti vähemalt kui 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA vähenemist plasmas esimese 12 nädala jooksul või kaht järjestikust mõõtmist rohkem kui 50 koopiat/ml alates 24. nädalast, haiguse progresseerumist.

Keskmine vanus oli 34 eluaastat ja umbes 64% olid meespatsiendid. Keskmine CD4 rakkude arv Viramune 2 korda ööpäevas ja efavirensi grupis oli vastavalt 170 ja 190 rakku/mm<sup>3</sup>. Ravigruppide vahel ei olnud olulisi erinevusi demograafiliste ja ravieelsete parameetrite osas.

Viramune 2 korda ööpäevas ja efavirensi ravigruppide vahel viidi läbi eelnevalt määratletud esmase efektiivsuse võrdlus. Nevirapiini kaks korda ööpäevas skeem ja efavirensi skeem ei erinenud märkimisväärselt (p=0,091) efektiivsuse osas, mida mõõdeti ravi ebaõnnestumise või igasuguse ravi ebaõnnestumise komponentide järgi, sh virooloogiline ebaõnnestumine.

Nevirapiini (400 mg) ja efavirensi (800 mg) samaaegse kasutamisega kaasnes kliiniliste kõrvaltoimete kõrgeim esinemissagedus ja ravi ebaõnnestumise kõrgeim määr (53,1%). Kuna ravirežiim nevirapiin kombinatsioonis efavirensiga ei andnud täiendavat efektiivsust ning põhjustas rohkem kõrvaltoimeid kui kui kumbki ravim eraldi, ei ole selline režiim soovitatav.

20%-l nevirapiinile (kaks korda ööpäevas) ja 18%-l efavirensile määratud patsientidest esines vähemalt üks 3. või 4. astme kliiniline kõrvaltoime. Kliinilise kõrvaltoimena registreeritud kliiniline hepatiit esines nevirapiini (2 korda ööpäevas) grupis 10 patsiendil (2,6%) ja efavirensi grupis 2 patsiendil (0,5%). Patsientide proportsioon, kel esines vähemalt üks 3. või 4. astme maksaga seotud laboratoorne toksiline leid, oli nevirapiini (kaks korda ööpäevas) puhul 8,3% ja efavirensi puhul 4,5%. 3. või 4. astme maksaga seotud laboratoorse toksilise leiuga patsientidest oli kaasuva hepatiit B või hepatiit C viirusega infitseeritud patsientide proportsioon nevirapiini (kaks korda ööpäevas) grupis vastavalt 6,7% ja 20,0% ning efavirensi grupis vastavalt 5,6% ja 11,1%.

#### *2NN kolmeaastane jälgimisuuring*

See oli retrospektiivne multiitsentriline uuring, milles võrreldi Viramune'i ja efavirensi viirusevastast efektiivsust 3 aasta jooksul kombinatsioonis stavudiini ja lamivudiiniga 2NN patsientidel alates 49-ndast kuni 144. nädalani. Patsientidel, kes osalesid 2NN uuringus ning olid 48. nädalal, mil uuring lõpetati, ikka veel aktiivse jälgimise all ning ravil uuringukliinikus, paluti selles uuringus osaleda. Uuringu esmased tulemusnäitajad (ravi ebaõnnestumisega patsientide protsent) ja teised tulemusnäitajad, kuid ka lüüsisamba ravi olid samasugused nagu esialgses 2NN uuringus. Selles uuringus dokumenteeriti püsivat vastust Viramune'ile vähemalt 3 aasta jooksul ning Viramune 200 mg kaks korda ööpäevas ja efavirensi vahel täheldati ravi ebaõnnestumise suhtes ekvivalentsust 10% piires. Nii esmased ( $p = 0,92$ ) kui teised tulemusnäitajad ei näidanud mingeid statistilist olulisi erinevusi efavirensi ja Viramune 200 mg ööpäevas vahel.

#### Uuringud varasemat ravi saanud patsientidega

##### *NEFA uuring*

NEFA uuring on kontrollitud, prospektiivne, randomiseeritud uuring, milles hinnati ravivalikuid patsientidel, kes lülituvad proteaasi inhibiitori (PI) põhisealt režiimilt avastamatu viirusekogusega kas Viramune'ile, efavirensile või abakaviirile. Uuringus määrati juhuvaliku alusel 460 täiskasvanut, kes võtsid kaht nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit ja vähemalt üht PID ja kel olid vähemalt viimase kuue kuu jooksul olnud HIV-1 RNA kontsentratsioonid alla 200 koopia/ml, et viia nad üle Viramune'ile (155 patsienti), efavirensile (156) või abakaviirile (149). Uuringu esmased tulemusnäitajad olid surm, progresseerumine AIDSiks või HIV-1 RNA kontsentratsiooni tõus vähemalt 200 koopiani milliliitris.

Kaplani-Meieri hinnangud tulemusnäitajani jõudmise tõenäosuse kohta 12 kuu pärast olid 10% Viramune'i rühmas, 6% efavirensi rühmas ja 13% abakaviiri rühmas ( $P=0,10$  vastavalt ravikavatsuse analüüsile).

Ületüldine kõrvaltoimete esinemissagedus oli abakaviiri grupis märgatavalt madalam (61 patsienti ehk 41%) kui nevirapiini grupis (83 patsienti ehk 54%) või efavirensi grupis (89 patsienti ehk 57%). Märkimisväärselt väiksem arv patsiente abakaviiri grupist (9 patsienti ehk 6%) kui nevirapiini grupist (26 patsienti ehk 17%) või efavirensi grupist (27 patsienti ehk 17%) lõpetasid ravimi kasutamise kõrvaltoimete tõttu.

#### Perinataalne ülekanne

On läbi viidud hulk uuringuid, milles uuriti perinataalset ülekandumist Viramune'i kasutamisel, kõige märkimisväärselt uuringus HIVNET 012. See uuring näitas nevirapiini üksikannuse kasutamisel ülekandumise olulist vähenemist (13,1% ( $n = 310$ ) Viramune'i rühmas, versus 25,1% ( $n = 308$ ) ultralühiajalises zidovudiini rühmas ( $p = 0,00063$ )). Viramune monoterapiaga on kaasnud NNRTI-resistentsuse areng. Emadel või väikelastel võivad nevirapiini üksikannused põhjustada efektiivsuse vähenemist, kui nevirapiini kasutav HIV ravirežiim on alustatud hiljem, mitte rohkem kui 6 kuu jooksul. Teiste retroviirusevastaste ravimite kombineerimine nevirapiini üksikannustega nõrgendab nevirapiiniresistentsuse esiletulekut. Kui on kättesaadavad teised retroviirusevastased ravimid, tuleb Viramune'i üksikannuste režiim kombineerida täiendavate efektiivsete retroviirusevastaste ravimitega (nagu soovitatud rahvusvaheliselt tunnustatud juhendis).

Nende andmete kliinilist tähtsust Euroopa populatsioonidel ei ole tõestatud. Lisaks ei saa välistada hepatotoksilisuse riski emal ja lapsel, kui Viramune'i on kasutatud ühekordse annusena HIV-1 infektsiooni vertikaalse ülekandumise riski vältimiseks.

### Lapsed

Lõuna-Aafrikas läbiviidud uuringu BI 1100.1368 48 nädala analüüsi tulemused kinnitasid, et nevirapiini annused 4/7 mg/kg ja 150 mg/m<sup>2</sup> olid hästi talutavad ning efektiivsed varasemat retroviirusevastast ravi mitte saanud pediaatrilistel patsientidel. Mõlema annuse rühmas täheldati 48 nädala jooksul märkimisväärset paranemist CD4+ rakkude protsendi osas. Samuti olid mõlemad annustamisrežiimid efektiivsed viiruse taseme langetamise osas. Selles 48-nädalases uuringus ei täheldatud kummaski annuserühmas mingeid ootamatuid ohutuse leide.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

On tõestatud, et Viramune tabletid ja suukaudne suspensioon on annusteni kuni 200 mg võrreldava biosaadavusega ja vastastikku vahetatavad.

**Imendumine:** nevirapiin imendub kergesti (> 90%) suukaudse manustamise korral tervetel vabatahtlikel ja HIV-1 nakkusega täiskasvanutel. Absoluutne biosaadavus 12-l tervel vabatahtlikul täiskasvanul pärast ühekordset annust oli  $93 \pm 9\%$  (keskmine SD) 50 mg tableti korral ja  $91 \pm 8\%$  suukaudse suspensiooni korral. Nevirapiini plasmakontsentratsioonide tipud  $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ( $7,5 \mu\text{M}$ ) saavutati neljaks tunniks pärast 200 mg üksikannust. Järgnevate mitmekordsete annuste korral tunduvad nevirapiini tipukontsentratsioonid tõusvat lineaarselt annuste vahemikus 200 kuni 400 mg/päevas. Kirjanduses avaldatud andmed 20 HIV-nakkusega patsiendi kohta näitavad, et 200 mg nevirapiini 2 korda päevas võtmisel on tasakaalukontsentratsioonide  $C_{\text{max}}$   $5,74 \mu\text{g/ml}$  ( $5,00...7,44$ ) ja  $C_{\text{min}}$   $3,73 \mu\text{g/ml}$  ( $3,20...5,08$ ) ning AUC  $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$  ( $96,0...143,5$ ). Teised avaldatud andmed toetavad neid järeldusi. Pikaajaline efektiivsus ilmneb suurema tõenäosusega neil patsientidel, kellel on nevirapiini kontsentratsiooni miinimumpunkti tase suurem kui  $3,5 \mu\text{g/ml}$ .

**Jaotumine:** nevirapiin on lipofiilne ning on füsioloogilise pH juures mitteioniseeritud. Pärast tervetele vabatahtlikele intravenooset manustamist oli nevirapiini jaotusruumala ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ , mis näitab, et nevirapiin jaotub inimorganismis laialdaselt. Nevirapiin läbib kergesti platsenta ning seda leidub rinnapiimas. Nevirapiin on umbes 60% ulatuses seotut plasma valkudega, kui plasmakontsentratsioon on vahemikus  $1...10 \mu\text{g/ml}$ . Nevirapiini kontsentratsioon inimese tserebrospinaalvedelikus ( $n = 6$ ) oli 45% ( $\pm 5\%$ ) plasmakontsentratsioonist; see suhe on enam-vähem võrdne plasmavalkudega mitteseondunud fraktsiooniga.

**Biotransformatsioon ja eritumine:** inimese *in vivo* ja inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringud on näidanud, et nevirapiini biotransformeeritakse ulatuslikult tsütokroom P450 (oksüdatiivse) metabolismi kaudu mitmeteks hüdroksüleeritud metaboliitideks. Inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringutest on selgunud, et nevirapiini oksüdatiivset metabolismi vahendab peamiselt tsütokroom P450 isosüümide perekond CYP3A, kuigi teistel ensüümidel võib olla selles sekundaarne roll. Üldtasakaalu/eritumise uuringus manustati kaheksale tervele meessoost vabatahtlikule kaks korda päevas 200 mg nevirapiini kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni, seejärel manustati ühekordselt 50 mg <sup>14</sup>C-nevirapiini. Umbes  $91,4 \pm 10,5\%$  radioaktiivse märgistusega annusest suudeti tuvastada, enamuse väljutati uriiniga ( $81,3 \pm 11,1\%$ ), esindades peamist ekskretsiooniteed võrreldes väljaheitega ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Rohkem kui 80% uriini radioaktiivsusest moodustus hüdroksüleeritud metaboliitide glükuroniidsetest konjugaatidest. Seega on tsütokroom P450 metabolism, glükuroniidsete konjugaatide ja glükuroniidsete metaboliitide ekskretsioon uriinis nevirapiini peamine biotransformatsiooni ja eliminatsiooni rada inimesel. Ainult väike fraktsioon (< 5%) radioaktiivsusest uriinis (mis vastas vähem kui 3%-le koguanusest) koosnes algainest; seega on renaalsel ekskretsioonil algaine eliminatsioonis vaid väike osa.

On näidatud, et nevirapiin on maksa tsütokroom P450 metaboolsete ensüümide indutseerija. Autoinduktsiooni farmakokineetikat iseloomustab umbkaudu 1,5 kuni 2 kordne suukaudselt manustatud ravimi kliirensi suurenemine, kui pärast 2...4 nädalast ühekordse annusega ravi minnakse üle annusele 200...400 mg/päevas. Autoinduktsioon põhjustab ka nevirapiini terminaalfaasi

poolväärtusaja vastavat vähenemist plasmas umbes 45-lt tunnilt (ühekordse annuse korral) kuni umbes 25...30 tunnini pärast mitmekordset annust 200...400 mg/päevas.

*Neerukahjustus:* Nevirapiini ühekordse annuse farmakokineetikat on võrreldud 23-l patsiendil, nii kerge ( $50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$ ), keskmise ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ) kui ka raske ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) neerudüsfunksiooniga, neerupuudulikkusega või dialüüsi vajava neeruhaiguse lõppfaasiga (*end-stage renal disease* - ESRD) ja 8-l normaalse neerufunktsiooniga ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ) patsiendil. Neerupuudulikkus (kerge, keskmine ja raske) ei põhjustanud nevirapiini farmakokineetika olulist muutumist. Siiski, dialüüsi vajava ESRD-ga isikutel ilmnes pärast ühenädalast ekspositsiooniperioodi nevirapiini AUC 43,5%-line vähenemine. Tekkis ka nevirapiini hüdroksü-metaboliitide kuhjumine plasmas. Need tulemused näitavad, et pärast iga dialüüsi protseduuri nevirapiini ravi täiendamine 200 mg Viramune'i annusega aitab korvata dialüüsi mõju nevirapiini kliirensile. Seevastu patsiendid, kellel on  $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ , ei vaja nevirapiini annuse muutmist.

*Maksakahjustus:* Viidi läbi tasakaalukontsentratsioonide uuring 46 patsiendiga, kel esines maksakahjustuse näitajana kerge ( $n=17$ ; Ishaki skoor 1...2), mõõdukas ( $n=20$ ; Ishaki skoor 3...4) või raske ( $n=9$ ; Ishaki skoor 5...6, Child-Pugh' aste A 8 patsiendil, 1 patsiendil ei olnud Child-Pugh' kohaldatav) maksafibroos.

Uuritud patsiendid said retroviirusevastast ravi, milles sisaldus Viramune 200 mg kaks korda ööpäevas, vähemalt 6 nädalat enne farmakokineetika analüüsimist, kusjuures keskmine ravi kestus oli 3,4 aastat. Selles mitmekordse annuse farmakokineetika uuringus nevirapiini ja viie oksüdatiivse metaboliidi farmakokineetika ei muutunud.

Siiski ligikaudu 15%-l maksafibroosiga patsientidest esinesid nevirapiini minimaalsed kontsentratsioonid üle 9 000 ng/ml (2-kordne tavaline keskmine minimaalne kontsentratsioon). Maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravimtoksilisuse ilmingute suhtes.

Nevirapiini 200 mg ühekordse annuse farmakokineetika uuring, milles jälgiti kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' aste A,  $n=6$ ; Child-Pugh' aste B,  $n=4$ ) HIV-negatiivseid patsiente, täheldati ühel astsiidiga Child-Pugh' aste B patsiendil nevirapiini AUC olulist suurenemist, mis viitab sellele, et halveneva maksafunktsiooni ja astsiidiga patsiendid võivad olla ohustatud nevirapiini kumuleerumisest süsteemses tsirkulatsioonis. Kuna nevirapiin indutseerib korduval manustamisel omaenda metabolismi, siis see ühekordse annuse uuring ei pruugi väljendada maksakahjustuse mõju korduva manustamise farmakokineetikale (vt lõik 4.4).

#### *Sugu ja eakad*

Rahvusvahelise 2NN uuringu raames viidi 1077 patsiendiga läbi populatsiooni farmakokineetika alluuring, mis hõlmas 391 naist. Naispatsientidel ilmnes 13,8% võrra väikesem nevirapiini kliirens kui meestel. Seda erinevust ei peeta kliiniliselt märkimisväärseks. Kuna kehakaal ega kehamassiindeks (KMI) ei mõjutanud nevirapiini kliirensit, siis soolist mõju ei saa seletada patsiendi suurusega. Nevirapiini farmakokineetika HIV-1 nakkusega täiskasvanutel ei näi olevat sõltuv patsiendi vanusest (vahemikus 19...68 aastat) ega rassist (must, hispanoidne või valge). Üle 65-aastastel patsientidel ei ole Viramune'i mõju uuringutes hinnatud.

#### *Lapsed*

Nevirapiini farmakokineetikat kajastavad andmed on saadud kahest peamisest allikast: 48-nädalasest lastega läbiviidud uuringust Lõuna-Aafrikas (BI 1100.1368), mis hõlmasid 123 HIV-1 positiivset, varem retroviirusevastast ravi mitte saanud patsienti vanuses 3 kuud kuni 16 aastat; ja viie AIDS-i Pediaatriliste Kliiniliste Uuringute Grupi (PACTG) ühendatud analüüsi protokollidest, mis hõlmasid 495 patsienti vanuses 14 päeva kuni 19 aastat.

33 patsiendist (vanus 0,77...13,7 aastat) koosneva intensiivse näidISRühma farmakokineetilised andmed näitasid, et nevirapiini kliirens suurenes vastavalt vanuse suurenemisele kooskõlas kehapiindala suurenemisega. Nevirapiini annustamine 150 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas (pärast 2-nädalast

sissejuhatavat perioodi annusega 150 mg/m<sup>2</sup> iga päev) kutsus esile nevirapiini geomeetrilise keskmise või keskmise minimaalse kontsentratsiooni vahemikus 4...6 µg/ml (mis on saavutatud ka täiskasvanuil). Lisaks olid täheldatud minimaalsed nevirapiini kontsentratsioonid kahe meetodi puhul võrreldavad.

AIDS-i Pediaatriliste Kliiniliste Uuringute Grupi (PACTG) ühendatud analüüsi protokollid 245, 356, 366, 377 ja 403 võimaldasid alla 3 kuu vanuste pediatriliste patsientide (n=17) hindamist, kes olid kaasatud neisse PACTG uuringuisse. Täheldatud nevirapiini kontsentratsioonid plasmas olid samasuguses vahemikus nagu täiskasvanuil ja ülejäänud pediatrilisel populatsioonil, kuid individuaalsete patsientide võrdluses olid erinevused suuremad, eriti teisel elukuul.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud muid kahjulikke toimeid inimesele peale nende, mida täheldati kliinilistes uuringutes. Kartsinogeensuse uuringutes tekitas nevirapiin rottidel ja hiirtel maksakasvajaid. Sellised leiud on tõenäoliselt põhjustatud sellest, et nevirapiin on maksaensüümide tugev indutseerija ning mitte selle genotoksilisest mõjust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalne tselluloos  
Laktoos (monohüdraadina)  
Povidoon K25  
Naatriumtärklise glükollaat  
Kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Ravi alustamise pakend

Polüvinüülkloriidist (PVC)/alumiiniumist läbisurutava kilega blisterpakend (blisterleht 7 tabletiga). Karp sisaldab 2 blisterlehte (14 tabletti).

#### Säilitusravi pakend

Polüvinüülkloriidist (PVC)/alumiiniumist läbisurutava kilega blisterpakend (blisterleht 10 tabletiga). Karp sisaldab 6 või 12 blisterlehte (60 või 120 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viramune 50 mg/5 ml suukaudne suspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 10 mg nevirapiini (hemihüdraadina).

Üks pudel sisaldab 2,4 g nevirapiini (hemihüdraadina), 240 ml Viramune suukaudset suspensiooni..

### Tedaolevat toimet omavad abiained

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 150 mg sahharoosi, 162 mg sorbitooli, 1,8 mg metüülparahüdroksübensoaati ja 0,24 mg propüülparahüdroksübensoaati.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Suukaudne suspensioon on valge või valkjalt homogeenne suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Viramune on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute, noorukite ja igas vanuses laste raviks (vt lõik 4.2).

Peamine kogemus Viramune kasutamisel on saadud kombinatsioonis nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Viramune'le järgneva ravi valikul tuleb lähtuda kliinilisest kogemusest ja resistentsuse testidest (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Viramune't peavad ordineerima arstid, kel on kogemusi HIV infektsiooni raviks.

#### Annustamine

##### *16-aastased ja vanemad patsiendid*

Soovitav annus on 20 ml (200 mg) Viramune'i suukaudset suspensiooni üks kord päevas esimesed 14 päeva (sellist harjumisperioodi tuleks kasutada, sest on leitud, et see vähendab löövetekkimise sagedust), edaspidi 20 ml (200 mg) suukaudset suspensiooni kaks korda päevas koos vähemalt kahe teise retroviirusevastase ainega.

Viramune on saadaval ka 200 mg tablettidena 16-aastastele ja vanematele patsientidel, või suurematele lastele, peamiselt noorukitele, kehakaaluga üle 50 kg või kelle KPA on suurem kui 1,25 m<sup>2</sup>.

Kui märgatakse 8 tunni jooksul, et annus jäi võtmata selleks ette nähtud ajal, peab patsient vahelejäänud annuse võtma niipea kui võimalik. Kui annus on vahele jäänud ja selleks ettenähtud ajast on möödunud üle 8 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavalisel ajal.

### *Ravi määramise soovitused*

Patsientidel, kellel tekib esimese 14 päevase harjumisperioodi jooksul annusega 200 mg/päevas (4 mg/kg/päevas või 150 mg/m<sup>2</sup>/päevas pediaatrilistel patsientidel) lööbeid, ei tohiks annust tõsta enne, kui lööve on taandunud. Tekkinud löövet tuleb hoolega jälgida (vt lõik 4.4). Annustamisrežiimi 200 mg üks kord ööpäevas ei tohi jätkata üle 28 päeva, mil tuleb leida alternatiivne ravi, kuna esineb liiga madala kontsentratsiooni ja resistentsuse võimalus.

Patsiendid, kes katkestavad Viramune kasutamise rohkem kui 7 päevaks, peavad ravi taasalustama, lähtudes soovitatavast annustamisskemist, kasutades kahenädalast sissejuhatavat perioodi.

Mõned toksilisused nõuavad Viramune-ravi lõpetamist, vt lõik 4.4.

### *Eakad*

Nevirapiini ei ole spetsiaalselt üle 65-aastastel patsientidel uuritud.

### *Neerukahjustus*

Dialüüsravi vajavatele neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele on soovitatav manustada pärast iga dialüüsiprotseduuri täiendav 200 mg annus nevirapiini. Patsiendid, kelle CL<sub>r</sub> on vähemalt 20 ml/min, ei vaja annuse kohandamist – vt lõik 5.2.

### *Maksakahjustus*

Nevirapiini ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh' C, vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed*

Ööpäevane koguanus ei tohi ühelgi patsiendil ületada 400 mg. Viramune't võib annustada pediaatrilistele patsientidele kas kehapindala (KPA) või kehakaalu järgi, nagu alljärgnevalt näidatud: KPA järgi, kasutades Mosteller'i valemit, on soovitatav suukaudne annus igas vanuses pediaatrilistele patsientidele 150 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas kahe nädala vältel, ning seejärel 150 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas.

Viramune suukaudse suspensiooni (50 mg/5 ml) koguse arvutamine lastele annustamise puhul kehapiinna järgi 150 mg/m<sup>2</sup>:

<b>KPA suurus (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Kogus (ml)</b>
0,08 ... 0,25	2,5
0,25 ... 0,42	5
0,42 ... 0,58	7,5
0,58 ... 0,75	10
0,75 ... 0,92	12,5
0,92 ... 1,08	15
1,08 ... 1,25	17,5
1,25+	20

$$\text{Mosteller'i valem: KPA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Pikkus (cm)} \times \text{Kaal (kg)}}{3600}}$$

Kehakaalu järgi on soovitatav suukaudne annus kuni 8-aastastele patsientidele 4 mg/kg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgneb 7 mg/kg kaks korda ööpäevas. 8-aastaste ja vanemate patsientide puhul on soovituslikuks annuseks 4 mg/kg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul ning seejärel 4 mg/kg kaks korda ööpäevas.

Viramune suukaudse suspensiooni (50 mg/5 ml) koguse arvutamine lastele annustamisel pärast kahenädalast sissejuhatavat perioodi.

Kehakaalu vahemik (kg) < 8-aastaste patsientide puhul, kes saavad kaalust lähtuvalt 7 mg/kg.	Kehakaalu vahemik (kg) ≥ 8-aastaste patsientide puhul, kes saavad kaalust lähtuvalt 4 mg/kg.	Kogus (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

Kõigil alla 16-aastastel Viramune suukaudset suspensiooni saavatel patsientidel tuleb sageli kehakaalu või kehapiindala kontrollida, hindamaks annuse kohandamise vajadust.

### Manustamisviis

Oluline on veenduda, et manustatakse Viramune'i suukaudse suspensiooni kogu välja mõõdetud kogus. Seda hõlbustab mõõtesüstla kasutamine. Kui kasutatakse teistsugust mõõtmisvahendit (nt. mõõtetopsi või suuremate annuste korral teelusikat), tuleb seda põhjalikult loputada ja loputusvedelik samuti patsiendile manustada. Viramune'i võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Taasmanustamist patsientidele, kellel on nevirapiini toimel tekkinud korduvalt püsivad rasked lööbed, lööbed koos üldsümptomitega, ülitundlikkusreaktsioonid või kliiniline hepatiit.

Tõsise maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' aste C), samuti ASAT või ALAT üle 5 korra normi ülemist piiri (ULN) ületava aktiivsuse korral, kuni ASAT/ALAT algväärtus on stabiliseerunud väärtuse < 5 ULN juures.

Taasmäärata patsientidele, kellel oli varasema nevirapiin ravi korral ASAT või ALAT väärtused > 5 ULN ning kellel on nevirapiini taasmanustamise korral tekkinud uuesti maksafunktsiooni häired (vt lõik 4.4).

Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide koosmanustamine, kuna on oht, et nevirapiini plasmakontsentratsioon ja kliiniline mõju vähenevad (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Viramune'i tuleb kasutada ainult koos vähemalt kahe teise retroviirusvastase ainega (vt lõik 5.1).

Viramune't ei tohi kasutada kui ainsat retroviirusevastast ravimit, kuna on selgunud, et monoteeraapia igasuguste retroviirusevastaste ravimitega põhjustab viiruse resistentsust.

**Nevirapiin-ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mis nõuab patsientide tähelepanelikku kontrollimist, avastamaks raskete ja eluohtlike nahareaktsioonide (sh Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja epidermise toksilise nekrolüüsi (TEN) juhtumite) ning raskekujulise hepatiidi/maksapuudulikkuse potentsiaalset ilmnemist. Maksa kõrvaltoimete ja nahareaktsioonide kõrgeim risk esineb esimesel 6 ravinädalal. Siiski igasuguste maksa kõrvaltoimete risk jätkub pärast seda perioodi ning patsientide kontrollimist tuleb jätkata sagedaste intervallide järel. Naissugu ja suuremad CD4 arvud ( $>250/\text{mm}^3$  täiskasvanud naistel ja  $>400/\text{mm}^3$  täiskasvanud meestel) nevirapiin-ravi alustamisel on seotud kõrgema maksakõrvaltoimete riskiga, kui patsiendil esineb tuvastatav HIV-1 RNA plasmas, st kontsentratsioon  $\geq 50$  koopiat/ml, nevirapiin-ravi algul. Kuna rasket ja eluohtlikku hepatotoksilisust on täheldatud nii kontrollitud kui kontrollimata uuringutes, eeskätt patsientidel, kelle HIV-1 viiruse kogus plasmas on vähemalt 50 koopiat/ml, ei tohi nevirapiin-ravi alustada täiskasvanud naistel, kelle CD4 rakkude arv on üle  $250$  raku/ $\text{mm}^3$ , ega täiskasvanud meestel, kelle CD4 rakkude arv on üle  $400$  raku/ $\text{mm}^3$ , ja kel esineb HIV-1 RNA tuvastatav kogus plasmas, välja arvatud juhul kui oodatav kasu ületab riski.**

**Mõnedel juhtudel on maksakahjustus progresseerunud, vaatamata ravi lõpetamisele. Patsiendid, kel tekivad hepatiidi sümptomid, raske nahareaktsioon või ülitundlikkusreaktsioonid, peavad lõpetama nevirapiin ravi ning laskma end esimesel võimalusel meditsiiniliselt läbi vaadata. Nevirapiin-ravi ei tohi pärast rasket maksa-, naha- ega ülitundlikkusreaktsiooni uuesti alustada (vt lõik 4.3).**

**Annustamisskeemist tuleb hoolikalt kinni pidada, seda eriti esimese 14-päevase harjumisperioodi jooksul (vt lõik 4.2).**

#### Nahareaktsioonid

Rasked ja eluohtlikud nahareaktsioonid, nende seas ka surmaga lõppenud juhtumid on aset leidnud nevirapiin ravi saavatel patsientidel peamiselt ravi esimese 6 nädala jooksul. Selliste reaktsioonide hulka kuuluvad Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, löövetena ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid, üldsümptomid ja siseorganite häired. Ravi esimese 18 nädala jooksul tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Patsiente tuleb hoolikalt uurida ka lööbe tekkimisel. Tugeva lööbe või lööbega kaasnevate üldsümptomite (nagu näiteks palavik, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näoturse, lihase- või liigesevalud või üldine halb enesetunne), samuti Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimisel tuleb nevirapiin ravi patsiendil alati lõpetada. Nevirapiin ravi tuleb alati lõpetada ka patsientidel, kellel tekivad ülitundlikkusreaktsioonid (neid iseloomustavad lööbed, millega kaasnevad üldsümptomid, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeenia ja neerufunktsiooni häired), vt lõik 4.4.

Nevirapiini manustamine soovitatud annustest kõrgemas koguses võib suurendada selliste nahareaktsioonide nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimise sagedust ning raskust.

Seoses nevirapiini kasutamisega on naha ja/või maksa kõrvaltoimetega patsientidel täheldatud rabdomüolüüsi.

On leitud, et prednisooni samaaegne manustamine (40 mg/päevas Viramune'i võtmise esimese 14 päeva jooksul) ei vähenda nevirapiini-seoselise lööbe tekkimist, ning seda võib seostada nevirapiin ravi esimese 6 nädala jooksul tekkiva lööbe sageduse ning raskusastme suurenemisega.

On kindlaks tehtud tõsiste nahareaktsioonide tekke mõned riskifaktorid, nende hulka kuuluvad esialgsest 200 mg päevaannusest (4 mg/kg või 150 mg/m<sup>2</sup> pediaatrilistel patsientidel) mitte kinni pidamine harjumisperioodi jooksul ning pikk vahe esmaste sümptomite ilmnemise ja meditsiinilise konsultatsiooni vahel. Naistel tundub meestega võrreldes olevat suurem risk lööbe tekkimiseks, seda nii nevirapiini sisaldava kui ka mitte sisaldava ravi korral.

Patsiente tuleb teavitada, et nevirapiini peamine toksiline ilming on lööve. Patsiente tuleb õpetada koheselt teavitama oma arsti igasugustest löövetest ning vältima viivitust esmaste sümptomite

tekkimise ja meditsiinilise konsultatsiooni vahel. Suurem osa nevirapiin raviga seotud löövetest tekivad esimese 6 nädala jooksul peale ravi alustamist. Seega tuleb selle perioodi jooksul hoolikalt jälgida, kas patsientidel on tekkinud lööbeid. Patsiente tuleb teavitada, et igasuguse lööbe ilmnemisel kahenädalase harjumisperioodi jooksul ei tõsteta annust enne, kui lööve on taandunud.

Annustamisrežiimi 200 mg üks kord ööpäevas ei tohi jätkata üle 28 päeva, mil tuleb leida alternatiivne ravi, kuna esineb liiga madala kontsentratsiooni ja resistentsuse võimalus. Pediaatrilisi patsiente tuleks eriti tähelepanelikult jälgida ravi 18 esimese nädala jooksul, kuna erinevalt täiskasvanuist ei pruugi lapsed naha reaktsioone täheldada ega nendest teavitada.

Tugeva lööbe või lööbega kaasnevate üldsümptomite nagu palavik, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näotursete, lihas- või liigesevalud või üldine halb enesetunne), tekkimisel peab patsient ravimi kasutamise lõpetama ja laskma end esimesel võimalusel meditsiiniliselt läbi vaadata. Sellistel patsientidel ei tohi nevirapiinravi uuesti alustada.

Kui patsientidel ilmneb eeldatavalt nevirapiin-seotud lööve, tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid. Keskmise või kõrge (ALAT/ASAT tõusuga > 5 ULN) patsientidel tuleb nevirapiin ravi alaliseks lõpetada.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel, mida iseloomustavad lööbed koos üldiste sümptomitega nagu palavik, artralgiat, müalgia ja lümfadenopaatiat, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeeniat ja neerufunktsiooni häire, tuleb nevirapiin ravi lõpetada ning uuesti mitte alustada (vt lõik 4.3).

#### Maksareaktsioonid

Nevirapiin ravi saavatel patsientidel on tekkinud raskeid ja eluohtlikke maksakahjustusi, sealjuures fataalne fulminantne hepatiit. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille jooksul on oluline patsiendi hoolikas jälgimine. Maksakahjustuse tekke risk on suurim ravi esimese 6 nädala jooksul. Siiski säilib risk ka peale seda perioodi ning analüüse tuleks jätkata lühikeste intervallide tagant kogu ravi kestel.

Seoses nevirapiini kasutamisega on naha ja/või maksa kõrvaltoimetega patsientidel täheldatud rabadomüolüüsi.

Üldiselt on ASAT või ALAT kõrgeks muutunud aktiivsust ( $\geq 2,5$  ULN) ja/või kaasuvat B või C-hepatiidi infektsiooni enne retroviirusvastast ravi seostatud suurema maksakõrvaltoimete tekke riskiga, erand pole ka nevirapiini sisaldav teraapia.

Naissugu ja suuremad CD4 arvud nevirapiin-ravi alguses eelnevat ravi mitte saanud patsientidel on seotud maksa kõrvaltoimete riski suurenemisega. Naistel on meestest kolm korda suurem sümptomaatiliste, sageli kaasuva lööbega maksakõrvaltoimete risk (naistel 5,8%, meestel 2,2%), ning varasemat ravi mitte saanud kummastki soost patsientidel, kel esineb nevirapiin-ravi alguses tuvastatav HIV-1 RNA plasmas ja suuremad CD4 arvud, on nevirapiini puhul sümptomaatiliste maksa kõrvaltoimete kõrgem risk. Retrospektiivses ülevaates, milles vaadeldi eelkõige patsiente, kelle HIV-1 viiruse hulk plasmas oli vähemalt 50 koopiat/ml, esines naistel, kelle CD4 arvud olid üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, 12 korda kõrgem sümptomaatiliste maksa kõrvaltoimete risk kui neil naistel, kelle CD4 arvud olid alla 250 raku/mm<sup>3</sup> (vastavalt 11,0% ja 0,9%). Kõrgenenud riski täheldati plasmas tuvastatava HIV-1 RNA kogusega ja CD4 rakkude arvuga üle 400 raku/mm<sup>3</sup> meestel (6,3%; versus 1,2% meestel CD4 arvuga alla 400 raku/mm<sup>3</sup>). Seda kõrgema toksilisuse riski, mis põhineb CD4 arvu läviväärtustel, ei ole avastatud patsientidel, kelle plasmas on mittetuvastatav (st <50 koopia/ml) viiruse kogus.

Patsiente tuleb teavitada, et nevirapiin ravi esimese 18 nädala jooksul on maksareaktsioon peamine toksilisuse ilming, mis vajab hoolikat jälgimist. Neid tuleb informeerida, et hepatiidile viitavate sümptomite ilmnemisel peavad nad nevirapiin kasutamise lõpetama ning esimesel võimalusel pöörduma raviasutusse meditsiiniliseks läbivaatuseks, mis peaks sisaldama ka maksafunktsiooni analüüsi.

### Maksafunktsiooni jälgimine

Enne nevirapiin-ravi algust ja ravi jooksul sobivate intervallide järel tuleb teostada kliinilise keemia analüüsid, sh maksafunktsiooni testid.

nevirapiini kasutamisel on kirjeldatud maksafunktsiooni analüüside ebanormaalseid tulemusi, mõningaid neist ka ravi esimeste nädalate jooksul.

Maksaensüümide aktiivsuse asümptomaatilist tõusu on kirjeldatud sageli ning see ei ole tingimata vastunäidustuseks nevirapiini kasutamisele. Asümptomaatiline GGT aktiivsuse tõus ei ole ravi jätkamisele vastunäidustuseks.

Ravi esimese 2 kuu jooksul tuleb teha maksafunktsiooni analüüse iga kahe nädala tagant, seejärel 3-ndal kuul ning edaspidi regulaarselt. Maksafunktsiooni analüüse tuleb teha siis, kui patsiendil ilmnevad hepatiidile ja/või ülitundlikkusele viitavad märgid või sümptomid.

Kui ASAT või ALAT aktiivsus on enne ravi alustamist või ravi ajal  $\geq 2,5$  ULN, tuleb maksafunktsiooni analüüse teha sagedamini regulaarsete arstikülastuste käigus. Nevirapiin ravi ei tohi määrata patsientidele, kelle ASAT või ALAT ravieelne aktiivsus on  $> 5$  ULN, kuni ASAT/ALAT väärtus on stabiliseerunud tasemel  $< 5$  ULN (vt lõik 4.3).

Arstid ja patsiendid peavad olema valvsad hepatiidi eelnähtude või leidude ilmnemise suhtes nagu isutus, iiveldus, ikterus, bilirubinuuria, hele väljaheide, hepatomegalia või maksa tundlikkus. Patsiente tuleb teavitada, et nad otsiksid selliste märkide ilmnemisel koheselt meditsiinilist abi

**Kui ASAT või ALAT aktiivsus on ravi jooksul tõusnud  $> 5$  ULN, tuleks nevirapiini võtmine koheselt lõpetada. Kui ASAT ja ALAT aktiivsus langeb tagasi algväärtuseni ja kui patsiendil ei ole hepatiidi kliinilisi märke või sümptomeid, lööbeid, üldsümptomeid või teisi organite düsfunktsioonile viitavaid ilminguid, siis võib nevirapiin ravi järkjärguliselt taas alustada, võttes esimese 14 päeva jooksul annuse 200 mg/päevas, seejärel 400 mg/päevas. Sellistel juhtudel on vajalik maksafunktsiooni sagedasem uurimine. Kui maksafunktsiooni ebanormaalsed näitajad ilmnevad uuesti, tuleb nevirapiin ravi alatiseks lõpetada.**

**Kliinilise hepatiidi ilmnemisel, mida iseloomustavad isutus, iiveldus, oksendamine, ikterus ja laboratoorsed näitajad, nagu keskmised või rasked maksafunktsiooni näitajate keskmised või rasked kõrvalekalded (välja arvatud GGT), tuleb nevirapiin ravi alatiseks lõpetada. Viramune'i ei tohi uuesti manustada patsientidele, kellel on nevirapiini toimele tekkinud hepatiidi tõttu ravi lõpetatud.**

### Maksahaigused

Viramune'i ohutus ja efektiivsus oluliste maksahäiretega patsientidel ei ole tõestatud. Viramune on raske maksapuudulikkusega patsientidele vastunäidustatud (Child-Pugh' aste C, vt lõik 4.3). Farmakokineetilised andmed osutavad, et nevirapiini kasutamisel mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B) patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik. Patsientidel, kellel on krooniline B või C hepatiit ja keda ravitakse kombineeritud retroviirusvastase teraapiaga, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt fataalsete maksakahjustuste tekkeks. Samaaegse hepatiit B või C viirusvastase ravi korral uurige ka vastavate ravimite kohta käivat informatsiooni.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sh ägeda või kroonilise hepatiidiga patsientidel on kombineeritud antiretroviirusravi ajal maksafunktsiooni häirete sagedus suurem ja seega tuleb neid uurida vastavalt standardprotokollile. Kui sellistel patsientidel ilmneb maksahaiguse süvenemine, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

### Teised hoiatused

Post Exposure Prophylaxis: on kirjeldatud tõsiste maksakahjustuste, sh maksa siirdamist vajava maksapuudulikkuse teket HIV nakkuseta indiviididel, kes on saanud Viramune'i mitmekordseid annuseid viirus-ekspositsiooni järgse profülaktika (PEP - *post-exposure-prophylaxis*) raames, mis on

antud ravimi heakskiitmata kasutamise viisi. Viramune'i kasutamist PEP-ks ei ole uuringus hinnatud, eelkõige ravi kestvuse seisukohast ning on seetõttu kindlalt mittesoovitav.

Kombineeritud ravi nevirapiiniga ei ole HIV-1 nakkusega patsiente tervendav ravi; patsientidel võivad jätkuda kauglearenenud HIV-1 infektsioonist tingitud haiguste juhud, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid.

Hormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid peale depoo-medroksüprogesteronatsetaat (DMPA) ei tohi Viramune'i kasutataval naistel ainsa kontratseptsioonimeetodina kasutada, kuna nevirapiin võib vähendada selliste preparaatide plasmakontsentratsiooni. Sellel põhjusel ning ka HIV ülekande riski vähendamiseks soovitatakse kasutada kondoomi või teisi barjäärimeetodeid. Lisaks, kui nevirapiin-ravi ajal kasutatakse postmenopausaalset hormoonasendusravi, tuleb selle ravitoimet jälgida.

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kliinilistes uuringutes kaasnes Viramune'i kasutamisega HDL kolesterooli kontsentratsiooni tõus ning HDL kolesterooli suhte paranemine üldkolesteroolis. Siiski, kuna puuduvad spetsiifilised uuringud, ei ole nende leidude kliiniline tähendus teada. Lisaks, Viramune ei ole näidanud glükoositaseme häirete põhjustamist.

Osteonekroos: Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kauglearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõhatused.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom: raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilist seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäirete (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) esinemist, kuid nende tekkeni on registreeritud varieeruvat aega ning need juhtumid võivad esineda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed näitavad, et rifampitsiini ja nevirapiinisamaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Lisaks ei soovitata Viramune'i kombineerida järgmiste ainetega: efavirens, ketokonasool, etraviriin, rilpiviriin, elvitegraviir (kombinatsioonis kobitsistaadiga), atasanaviir (kombinatsioonis ritonaviiriga), fosamprenaviir (ilma samaaegse ritonaviiri väikeste annuste manustamiseta) (vt lõik 4.5).

Zidovudiini kasutamisega kaasneb sageli granulotsütopeenia. Seetõttu esineb patsientidel, kes saavad samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini – eriti lastel ja suuremaid zidovudiini annuseid saavatel patsientidel või luuüdi vähesel reservil patsientidel, eriti kauglearenenud HIV-haigusega patsientidel – granulotsütopeenia suurenenud risk. Sellistel patsientidel tuleb hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida.

## Ülitundlikkus

Sahharoos: Viramune suukaudne suspensioon sisaldab 150 mg sahharoosi ühe ml kohta. Harvaesinevate pärilike häirete nagu fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sorbitool: Viramune suukaudne suspensioon sisaldab 162 mg sorbitooli ühe ml kohta. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada/saada.

Metüül- ja propüülparahüdroksübensoaat: Viramune suukaudne suspensioon sisaldab metüülparahüdroksübensoati ja propüülparahüdroksübensoati, mis võivad põhjustada allergilist reaktsiooni (see võib olla hiline).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nevirapiin on CYP3A ning võib-olla ka CYP2B6 indutseerija, kusjuures maksimaalne indutseerimine toimub 2...4 nädalat pärast korduvate annustega ravi alustamist.

Koos nevirapiiniiga manustatuna võivad seda metaboolset rada kasutavatel ühenditel langeda kontsentratsioonid plasmas. Kombinatsioonis nevirapiiniiga kasutamisel soovitatakse P450 abil metaboliseeruvatel ravimitel terapeutilist efektiivsust hoolikalt jälgida.

Nevirapiini imendumist ei mõjasta toit, antatsiidid ega aluselise puhverainega koostatud ravimid.

Koostoime andmed on esitatud geomeetrilise keskmisena 90% usaldusintervalliga (90% UI), kui need andmed on kättesaadavad. MT = mittetuvastatav, ↑ = suureneb, ↓ = väheneb, ↔ = toime puudub.

Ravimpreparaadid ravivaldkondade järgi	Koostoime	Soovitused samaaegseks manustamiseks
<b>INFEKTSIOONIVASTASED</b>		
<b>Retroviirusevastased</b>		
<b><i>NRTId (nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)</i></b>		
Didanosiin 100...150 mg 2 korda ööpäevas	Didanosiini AUC ↔ 1,08 (0,92...1,27) Didanosiini C <sub>min</sub> MT Didanosiini C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79...1,21)	Didanosiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Emtritsitabiin	Emtritsitabiin ei inhibeeri inimese CYP 450 ensüüme.	Viramune'i ja emtritsitabiini võib manustada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Abakaviir	Abakaviir ei inhibeerinud inimese maksa mikrosoomides tsütokroom P450 isovorme.	Viramune'i ja abakaviiri võib manustada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Lamivudiin 150 mg 2 korda ööpäevas	Lamivudiini kliirensi ja jaotusruumala osas ei täheldata muutusi, mis näitab, et nevirapiin ei avalda lamivudiini kliirensile indutseerivat toimet.	Lamivudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Stavudiin: 30/40 mg 2 korda ööpäevas	Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89...1,03) Stavudiini C <sub>min</sub> MT Stavudiini C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86...1,03)  Nevirapiin: võrreldes kontrollrühmaga, näisid tasemed muutumatutena.	Stavudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.



Tenofoviir 300 mg üks kord ööpäevas	Tenofoviiri plasmakontsentratsioonid jäid nevirapiiniga koosmanustamisel muutumatuks.  Tenofoviiri samaaegne manustamine ei muutnud nevirapiini taset plasmas.	Tenofoviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Zidovudiin 100...200 mg 3 korda ööpäevas	Zidovudiini AUC ↓ 0,72 (0,60...0,96) Zidovudiini C <sub>min</sub> MT Zidovudiini C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49...1,04)  Zidovudiin ei avaldanud toimet nevirapiini farmakokineetikale.	Zidovudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.  Zidovudiini kasutamisega kaasneb sageli granulotsütopeenia. Seetõttu esineb patsientidel, kes saavad samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini – eriti lastel ja suuremaid zidovudiini annuseid saavatel patsientidel või luuüdi vähese reserviga patsientidel, eriti kaugelearenenud HIV-haigusega patsientidel – granulotsütopeenia suurenenud risk. Sellistel patsientidel tuleb hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida.
<b>NNRTId (mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	Efavirensi AUC ↓ 0,72 (0,66...0,86) Efavirensi C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65...0,81) Efavirensi C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77...1,01)	Efavirensi ei soovitata koos Viramune'iga manustada (vt lõik 4.4), kuna nende toksilisused summeeruvad ja efektiivsus ei ole parem kui kummalgi NNRTI-l üksikuna (2NN uuringu tulemusi vt lõik 5.1).
Etraviriin	Etraviriini ja nevirapiini samaaegsel kasutamisel võib etraviriini plasmakontsentratsioon oluliselt langeda ja ravitoime väheneda.	Viramune'i ei soovitata samaaegselt NNRTI-dega kasutada (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin	Koostoimet ei ole uuritud.	Viramune'i ei soovitata samaaegselt NNRTI-dega kasutada (vt lõik 4.4).

<b><i>PII (proteaasi inhibiitorid)</i></b>		
Atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas 400/100 mg üks kord ööpäevas	<p><u>Atasanaviir/r 300/100mg:</u> Atasanaviir/r AUC ↓ 0,58 (0,48...0,71) Atasanaviir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20...0,40) Atasanaviir/r C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60...0,86)</p> <p><u>Atasanaviir/r 400/100mg</u> Atasanaviir/r AUC ↓ 0,81 (0,65...1,02) Atasanaviir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27...0,60) Atasanaviir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85...1,24) (võrreldes annusega 300/100mg ilma nevirapiiniga)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17...1,34) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22...1,43) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09...1,25)</p>	Atasanaviiri/ritonaviiri ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis Viramune'iga (vt lõik 4.4).
Darunaviir/ritonaviir 400/100 mg 2 korda ööpäevas	<p>Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97...1,57) Darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79...1,32) Darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14...1,73)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12...1,44) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20...1,82) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02...1,37)</p>	Darunaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas	<p>Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55...0,80) Amprenaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49...0,85) Amprenaviiri C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63...0,89)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19...1,40) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21...1,49) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14...1,37)</p>	Fosamprenaviiri ei soovitata koos Viramune'iga kasutada, kui fosamprenaviiri ei manustata koos ritonaviiriga (vt lõik 4.4).
Fosamprenaviir/ritonaviir 700/100 mg 2 korda ööpäevas	<p>Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77...1,03) Amprenaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69...0,96) Amprenaviiri C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85...1,10)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05...1,24) Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10...1,35) Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03...1,24)</p>	Fosamprenaviiri/ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.

Lopinaviir/ritonaviir (kapslid) 400/100 mg 2 korda ööpäevas	<u>Täiskasvanud patsientidel:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53...0,98) Lopinaviiri C <sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28...0,74) Lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62...0,95)	Kombinatsioonis Viramune'iga soovitatakse suurendada lopinaviiri/ritonaviiri annust kuni 533/133 mg (4 kapslini) või 500/125 mg (5 tabletti, tugevusega 100/25 mg iga tablett) kaks korda ööpäevas söögi ajal. Viramune'i annust ei ole vaja kohandada, kui kasutatakse koos lopinaviiriga.
Lopinaviir/ritonaviir (suukaudne lahus) 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2 korda ööpäevas	<u>Lastel:</u> Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56...1,09) Lopinaviiri C <sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25...0,82) Lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64...1,16)	Kasutades lastel kombinatsioonis Viramune'iga, tuleb kaalutleda lopinaviiri/ritonaviiri annuse suurendamist kuni 300/75 mg/m <sup>2</sup> kaks korda ööpäevas söögi ajal, eriti selliste patsientide puhul, kel võib kahtlustada tundlikkuse vähenemist lopinaviirile/ritonaviirile.
Ritonaviir 600 mg 2 korda ööpäevas	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79...1,07) Ritonaviiri C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76...1,14) Ritonaviiri C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78...1,07)  Nevirapiin: samaaegse manustamisega ei kaasne ritonaviiri ega nevirapiini plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulisi muutusi.	Ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Sakvinaaviir/ritonaviir	Piiratud andmed, mis on olemas ritonaviiri abil võimendatud sakvinaaviiri pehmete želatiinkapslite kohta, ei osuta mingile kliiniliselt olulisele koostoimele ritonaviiri abil võimendatud sakvinaaviiri ja nevirapiini vahel.	Sakvinaaviiri/ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Tipranaviir/ritonaviir 500/200 mg 2 korda ööpäevas	Spetsiifilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Piiratud andmed, mis on saadud HIV-nakkusega patsientide IIa faasi uuringust, on näidanud kliiniliselt mitteolulist, 20%-list TPV C <sub>min</sub> langust	Tipranaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>HIV sisenemise inhibiitorid</b>		
Enfuvirtiid	Metabolismiteest tulenevalt ei ole enfuvirtiidi ja nevirapiini vahel oodata kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.	Enfuvirtiidi ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.

Maravirok 300 mg üks kord ööpäevas	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6...1,55) Maraviroki C <sub>min</sub> MT Maraviroki C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94...2,52) võrreldes kontrollrühmaga  Nevirapiini kontsentratsioonid pole mõõdetud, koostoimeid pole oodata.	Maraviroki ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>Integraasi inhibiitorid</b>		
Elvitegraviir/ kobitsistaat	Koostoimet ei ole uuritud. Kobitsistaat, mis on tsütokroom P450 3A inhibiitor, inhibeerib oluliselt maksaensüüme nagu ka teisi metabolismiteid. Seega on samaaegse manustamise tulemuseks tõenäoliselt kobitsistaadi ja Viramune'i plasmatasemete muutus.	Viramune'i manustamist samaaegselt elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooniga ei soovitata (vt lõik 4.4).
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas	Kliinilised andmed puuduvad. Raltegraviiri metabolismiteest tulenevalt pole koostoimeid oodata.	Raltegraviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>Antibiootikumid</b>		
Klaritromütsiin 500 mg 2 korda ööpäevas	Klaritromütsiini AUC ↓ 0,69 (0,62...0,76) Klaritromütsiini C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30...0,64) Klaritromütsiini C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69...0,86)  Metaboliit 14-OH klaritromütsiini AUC ↑ 1,42 (1,16...1,73) Metaboliit 14-OH klaritromütsiini C <sub>min</sub> ↔ 0 (0,68...1,49) Metaboliit 14-OH klaritromütsiini C <sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21...1,80)  Nevirapiini AUC ↑ 1,26 Nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 1,28 Nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 1,24 võrreldes kontrollrühmaga.	Tsirkuleeriva klaritromütsiini kogus väheneb märkimisväärselt. Tsirkuleeriva 14-OH metaboliidi kogus suureneb. Kuna klaritromütsiini aktiivsel metaboliidil on vähenenud aktiivsus <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> kompleksi vastu, võib üldine patogeenivastane aktiivsus muutuda. Tuleb kaalutleda klaritromütsiini alternatiivide – nt asitromütsiini – kasutamist. Soovitatav on tähelepanelik jälgimine maksafunktsiooni hälvete osas.

Rifabutiin 150 või 300 mg üks kord ööpäevas	Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98...1,40) Rifabutiini C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84...1,37) Rifabutiini C <sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09...1,51)  Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84...1,84) Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini C <sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86...1,74) Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini C <sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98...1,68)  Registreeriti kliiniliselt mitteolulist nevirapiini kliirensi tõusu (9% võrra), võrreldes varasemate andmetega.	Märkimisväärsed toimet rifabutiini ja Viramune'i FK parameetritele ei ole täheldatud. Rifabutiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata. Siiski, seoses suure patsientidevahelise erinevusega võivad mõnel patsiendil esineda suured tsirkuleeriva rifabutiini kontsentratsiooni tõusud, mistõttu nad võivad olla enim ohustatud rifabutiini toksilisusest. Seetõttu tuleb samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas	Rifampitsiini AUC ↔ 1,11 (0,96...1,28) Rifampitsiini C <sub>min</sub> MT Rifampitsiini C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91...1,22)  Nevirapiini AUC ↓ 0,42 Nevirapiini C <sub>min</sub> ↓ 0,32 Nevirapiini C <sub>max</sub> ↓ 0,50 võrreldes kontrollrühmaga.	Rifampitsiini ja Viramune'i ei soovitata samaaegselt kasutada (vt lõik 4.4). Arstid, kel on vaja ravida kaasuvat tuberkuloosi infektsiooni põdevat ja Viramune'i sisaldavat raviskeemi saavat patsienti, võiksid kaalutleda rifabutiini samaaegset kasutamist.
<b>Seentevastased ained</b>		
Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas	Flukonasooli AUC ↔ 0,94 (0,88...1,01) Flukonasooli C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86...1,01) Flukonasooli C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85...0,99)  Tsirkuleeriva nevirapiini hulk: ↑100%, võrreldes kontrollrühmaga, kus kasutati nevirapiini monoteraapiat.	Kuna esineb tsirkuleeriva Viramune'i koguse suurenemise oht, tuleb olla eriti tähelepanelik, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt, ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas	Itrakonasooli AUC ↓ 0,39 Itrakonasooli C <sub>min</sub> ↓ 0,13 Itrakonasooli C <sub>max</sub> ↓ 0,62  Nevirapiin : nevirapiini farmakokineetilistes parameetrites ei esinenud märkimisväärselt erinevust.	Kui neid kaht ravimit kasutatakse samaaegselt, tuleb kaalutleda itrakonasooli annuse suurendamise vajadust.
Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas	Ketokonasooli AUC ↓ 0,28 (0,20...0,40) Ketokonasooli C <sub>min</sub> MT Ketokonasooli C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42...0,73)	Ketokonasooli ja Viramune'i ei soovitata samaaegselt kasutada (vt lõik 4.4).

	Nevirapiini plasmakontsentratsioonid: ↑ 1,15...1,28, võrreldes kontrollrühmaga.	
<b>KROONILISE B- JA C-HEPATIIDI VIIRUSEVASTASED RAVIMID</b>		
Adefoviir	<i>In vitro</i> uuringute tulemused näitasid adefoviiri nõrka antagonismi nevirapiini suhtes (vt lõik 5.1), mida ei kinnitanud kliinilised uuringud, mistõttu nevirapiini efektiivsuse vähenemist ei ole oodata. Adefoviir ei mõjustanud ühtki tavalist CYP isovormi, mis teadaolevalt osalevad inimesel ravimite metabolismis, ning eritub renaalselt. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Adefoviiri ja Viramune'i võib kasutada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Entekaviir	Entekaviir ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide substraat, indutseerija ega inhibiitor. Entekaviiri metabolismiteest tulenevalt ei ole kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid oodata.	Entekaviiri ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Interferoonid (pegüleeritud interferoonid alfa 2a ja alfa 2b)	Interferoonid ei avalda teadaolevalt toimet CYP 3A4-le ega 2B6-le. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Interferoone ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Ribaviriin	<i>In vitro</i> uuringute tulemused näitasid ribaviriini nõrka antagonismi nevirapiini suhtes (vt lõik 5.1), mida ei kinnitanud kliinilised uuringud, mistõttu nevirapiini efektiivsuse vähenemist ei ole oodata. Ribaviriin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme ning toksikoloogilistest uuringutest ei ole saadud tõendeid, et ribaviriin indutseeriks maksaensüüme. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Ribaviriini ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Telbivudiin	Telbivudiin ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümsüsteemi substraat, indutseerija ega inhibiitor. Telbivudiini metabolismiteest tulenevalt ei ole kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid oodata.	Telbivudiini ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
<b>ANTATSIIDID</b>		
Tsimetidiin	Märkimisväärset toimet tsimetidiini ja Viramune'i FK parameetritele ei ole täheldatud.  Nevirapiini $C_{\min}$ ↑ 1,07	Tsimetidiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.

<b>ANTIAGREGANDID</b>		
Varfariin	Nevirapiini ja antiagregant varfariini koostoime on keerukas ning nende samaaegsel kasutamisel võib kaasneda nii hüübivusaja pikenemine kui lühenemine.	Antikoagulatsiooni taseme hoolikas jälgimine peab olema tagatud.
<b>KONTRATSEPTIIVID</b>		
Depoo-medroksü-progesteronatsetaat (DMPA) 150 mg iga 3 järel	DMPA AUC ↔ DMPA C <sub>min</sub> ↔ DMPA C <sub>max</sub> ↔  Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 1,20	Samaaegne Viramune'i manustamine ei muutnud DMPA ovulatsiooni pärssivaid toimeid. DMPA-d ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Etinüülöstradiol (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67...0,97) EE C <sub>min</sub> MT EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79...1,12)	Viramune'i saavatel naistel ei tohi kasutada suukaudseid hormonaalseid kontratseptiive kui ainsat rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.4). Ohutuse ja efektiivsuse suhtes ei ole koos Viramune'iga testitud hormonaalsete kontratseptiivide (suukaudsete või muude aplikatsioonivormide) sobivaid annuseid peale DMPA.
Noretisteroon (NET) 1,0 mg üks kord ööpäevas	NET AUC ↓ 0,81 (0,70...0,93) NET C <sub>min</sub> MT NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73...0,97)	
<b>ANALGEETIKUMID/OPIOIDID</b>		
Metadoon Individaalne annustamine	Metadooni AUC ↓ 0,40 (0,31...0,51) Metadooni C <sub>min</sub> MD Metadooni C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50...0,67)	Metadoonile jäetud patsiente, kel alustatakse Viramune-ravi, tuleb jälgida võõrutusnähtude osas ning vajadusel metadooni annust korrigeerida.
<b>TAIMSED PREPARAADID</b>		
Naistepuna	Samaaegsel taimse preparaadi naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> ) kasutamisel võivad nevirapiini kontsentratsioonid seerumis väheneda. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude indutseerimisest naistepuna poolt.	naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ja Viramune'i ei ole soovitatav samaaegselt kasutada (vt lõik 4.3). Kui patsient juba kasutab naistepuna, siis kontrollige nevirapiini kontsentratsiooni ja võimalusel ka viiruse hulka ning lõpetage naistepuna kasutamine. Pärast naistepuna kasutamise lõpetamist võib nevirapiini kontsentratsioon veres tõusta. Viramune'i annus võib vajada korrigeerimist. Indutseeriv toime võib kesta vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna manustamise lõpetamist.

#### Muu informatsioon

Nevirapiini metaboliidid: inimese maksa mikrosoomide uuringud näitasid, et nevirapiini hüdroksüleeritud metaboliitide tekkimist ei mõjutanud dapsooni, rifabutiini, rifampitsiini ja trimetoprim/sulfametoksasooli juuresolek. Ketokonasool ja erütromütsiin inhibeerisid oluliselt nevirapiini hüdroksüleeritud lõpp-produktide tekkimist.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised ei tohi kasutada ainsa eostumisvastase meetmena suukaudseid kontratseptiive, kuna nevirapiin võib nende ravimite kontsentratsioone plasmas alandada (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### Rasedus

Olemasolevad andmed rasedate kohta ei ole näidanud teratogeensust, embrüonaalset ega neonataalset toksilisust. Seni puuduvad muud olulised epidemioloogilised andmed. Tiinete rottide ja küülikutega läbiviidud reproduktiivsetes uuringutes ei leitud märgatavat teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Rasedate naiste adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud. nevirapiini määramisel rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Kuna hepatotoksilisust esineb sagedamini naistel, kelle CD4 rakkude arv on üle 250 raku/mm<sup>3</sup> ja plasmas on tuvastatav HIV-1 RNA (vähemalt 50 koopiat/ml), tuleb raviotsuse langetamisel seda arvesse võtta (vt lõik 4.4).

Viljastumisvõimelised naised ei tohi kasutada ainsa rasestumisvastase vahendina suukaudseid kontratseptiive, kuna nevirapiin võib langetada nende ravimite kontsentratsioone vereplasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### Imetamine

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

### Fertiilsus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täheldati rottidel tõendeid fertiilsuse kahjustumise kohta.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad spetsiifilised uuringud autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet puudutavate toimete kohta. Siiski tuleb patsientidele selgitada, et neil võib Viramune-ravi ajal esineda selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus. Seega tuleb soovitada ettevaatust autojuhtimisel või masinatega töötamisel. Kui patsientidel esineb väsimus, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinatega töötamine.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõigis kliinilistes uuringutes kõige sagedamini registreeritud Viramune'iga seotud kõrvaltoimeteks on olnud lööve, allergilised reaktsioonid, hepatiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, palavik, peavalu ja lihaskrambid.

Turuletulekujärgsed kogemused on näidanud, et kõige tõsisemad kõrvaltoimed on: Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermise nekrolüüs, raskekujuline hepatiit / maksapuudulikkus ning reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida iseloomustavad lööbed koos üldiste sümptomitega nagu palavik, artralgia, müalgia ja lümfadenopaatia, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeenia ja neerupuudulikkus. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille ajal on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

### Tabelisse kantud kõrvaltoimete kokkuvõte

Kirjeldataud on järgnevaid kõrvaltoimeid, mis võivad olla põhjuslikus seoses Viramune'i manustamisega. Sageduste arvutamisel on lähtutud kliiniliste uuringute kogutud andmetest selliste kõrvaltoimete kohta, mida arvatakse olevat seotud Viramune'i raviga.

Sageduse määratlused põhinevad järgneval: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ).

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Sage                      granulotsütopeenia



Aeg-ajalt aneemia

#### *Immuunsüsteemi häired*

Sage ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, urtikaaria)

Aeg-ajalt anafülaktiline reaktsioon

Harv reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage peavalu

#### *Seedetrakti häired*

Sage iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Sage hepatiit (sh raskekujuline ja eluohtlik maksatoksilisus) (1,4%)

Aeg-ajalt ikterus

Harv fulminantne hepatiit (mis võib lõppeda surmaga)

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Väga sage lööve (12,5%)

Aeg-ajalt Stevensi-Johnsoni sündroom/ toksiline epidermise nekrolüüs (mis võib lõppeda surmaga) (0,2%), angioödeem, urtikaaria

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt liigesevalu, lihasevalu

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage püreeksia, väsimus

#### *Uuringud*

Sage kõrvalekalle maksafunktsiooni testides (alaniinaminotransferaasi tõus; transaminaaside tõus; aspartaaminotransferaasi tõus; gamma-glutamüültransferaasi tõus; maksaensüümide aktiivsuse tõus; hüpertransaminaseemia)

Aeg-ajalt fosfori hulga langus veres; vererõhu tõus

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Uuringus 1100.1090, milles registreeriti enamasti sarnaseid kõrvaltoimeid (n = 28), esines platseebot saanud patsientidel suurem granulotsütopeenia esinemissagedus (3,3%) kui nevirapiini patsientidel (2,5%).

See kõrvaltoime selgitati välja müügi järgse jälgimise käigus, kuid ei täheldatud randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes. Sageduse kategoria arvestati statistilisest kalkulasioonist, mis põhines nevirapiinile eksponeeritud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes (n = 2 718).

Vähenenud vere fosforisisalduse ja vererõhu tõusu täheldati kliinilistes uuringutes, milles manustati samaaegselt tenofoviiri/emtritsitabiini.

#### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Kui nevirapiini on kasutatud koos teiste retroviirusevastaste ravimitega, on täheldatud ka järgmisi kõrvaltoimeid: pankreatiit, perifeerne neuropaatia ja trombotsütopeenia. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kaasnud teiste retroviirusevastaste ravimitega ning need võivad esineda, kui nevirapiini

kasutatakse kombinatsioonis teiste preparaatidega, kuid on ebatõenäoline, et need toimed on tingitud nevirapiin-ravist. Harva on registreeritud maksa- ja neerupuudulikkuse sündroome.

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäirete (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) esinemist, kuid nende tekkeni on registreeritud varieeruvat aega ning need juhtumid võivad esineda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt. lõik 4.4).

#### *Nahk ja nahaalused koed*

Kõige tavalisem nevirapiini kliiniline toksilisuse ilming on lööve. Viramune-seoseline lööve tekib kombineeritud ravi korral kontrollrühmaga uuringutes 12,5%-l patsientidest

Lööbed on tavaliselt kerged kuni keskmise raskusega, makulopapulaarsed erüteemsed nahalööbed, koos sügelemisega või ilma selleta, paiknedes kerel, näos ja jäsemetel. Kirjeldatud on ülitundlikkust (anafülaktilist reaktsiooni, angioödeem ja urtikaaria). Lööbed tekivad üksi või ravimile reaktsiooni kontekstis koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida iseloomustavad lööbele lisanduvad üldsümptomid nagu palavik, artralgia, müalgia ja lümfadenopaatia, lisaks siseorganite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeenia ja neerupuudulikkus.

Nevirapiin ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud raskete ja eluohtlike nahareaktsioonide tekkimist, nende hulka kuuluvad Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). On registreeritud letaalse lõppega Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimile reaktsiooni juhte. Suurem osa rasketest löövetest tekkis ravi esimese 6 nädala jooksul, mõned patsiendid vajasisid hospitaliseerimist, üks patsient vajab kirurgilist operatsiooni (vt lõik 4.4).

#### *Maks- ja sapiteed*

Kõige sagedamini täheldatud laboratoorsete näitajate kõrvalekalded on maksafunktsiooni näitajate (LFT-de) taseme tõusud, mille hulka kuuluvad ALAT, ASAT, GGT aktiivsus, totaalne bilirubiini kontsentratsioon ja aluselise fosfataasi aktiivsus. Kõige sagedasemad on asümptomaatilised GGT aktiivsuse tõusud. Kirjeldatud on ikteruse juhte. nevirapiin ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud hepatiidi juhte (raskeid ja eluohtlikke maksakahjustusi, kaasa arvatud fataalne fulminantne hepatiit). Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille ajal on oluline patsientide hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

361 pediaatrilise patsiendiga, kellest enamus sai kombineeritud ravi ZDV ja/või ddI-ga, läbiviidud kliinilise uuringu kogemusel põhinevalt olid seoses nevirapiiniga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed samasugused nagu täiskasvanuil. Lastel täheldati sagedamini granulotsütopeeniat. Avatud kliinilises uuringus (ACTG 180) esines granulotsütopeeniat, mida seostati ravimiga, 5 patsiendil 37-st (13,5%). Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus ACTG 245 oli ravimiga seotud raske granulotsütopeenia esinemissagedus 5/305 (1,6%). Selles patsientide populatsioonis on kirjeldatud üksikuid Stevensi-Johnsoni sündroomi või Stevensi-Johnsoni sündroomi / toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhte.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Nevirapiini üleannusele ei ole teada ühtegi antidooti. Kirjeldatud on Viramune'i üleannustamise juhte kogustega 800 kuni 6000 mg päevas kuni 15 päeva jooksul. Patsientidel on tekkinud turse, sölmeline erüteem, väsimus, palavik, peavalu, unetus, iiveldus, kopsu infiltraadid, lööve, peeringlus, oksendamine, transaminaaside aktiivsuse tõus ja kehakaalu langus. Kõik need nähud taandusid nevirapiini manustamise lõpetamisel.

### Lapsed

On registreeritud üks suur, tahtmatu üleannustamine vastündinule. Manustatud annus oli 40-kordne soovituslik annus, mis on 2 mg/kg/ööpäevas. Täheldati erandlikku neutropeeniat ja hüperlaktateemiat, mis kadus spontaanselt ühe nädala jooksul ilma igasuguste kliiniliste tüsistusteta. Ühe aasta pärast oli lapse areng normaalne.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood J05AG01.

#### Toimemehhanism

Nevirapiin on HIV-1 NNRTI (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor). Nevirapiin on HIV-1 pöördtranskriptaasi mittekonkureeriv inhibiitor, kuid ta ei avalda bioloogiliselt märkimisväärset inhibeerivat toimet HIV-2 pöördtranskriptaasile ega eukarüootsetele DNA polümeraasidele  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ja  $\delta$ .

#### Viirusevastane toime *in vitro*

Nevirapiinil ilmnes keskmine  $EC_{50}$  väärtus (50% inhibeeriv kontsentratsioon) 63 nm A, B, C, D, F, G ja H klaadidest pärinevate HIV-1 isolaatide M rühma kogumi ja inimloote neerude 293 rakus replitseerivate tsirkuleerivate rekombinantsete vormide (CRF) CRF01\_AE, CRF02\_AG ja CRF12\_BF vastu. Kahte tuhandet üheksasada kahtekümmend kolme (2 923) peamiselt B alamtüübi HIV-1 kliinilist isolaati hõlmavas kogumis oli keskmine  $EC_{50}$  väärtus 90 nm. Samasugused  $EC_{50}$  väärtused saadakse, kui nevirapiini viirusevastast toimet mõõdetakse perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes, monotsüütsetes makrofaagides või lümfoblastoidsetes rakuliinides. Nevirapiin ei avaldanud viirusevastast toimet rakukultuurides O rühma HIV-1 isolaatide ega HIV-2 isolaatide vastu.

Nevirapiinil koos efavirensiga ilmnes tugev antagonistlik HIV-1 vastane aktiivsus *in vitro* (vt lõik 4.5), mis summeerus proteaasi inhibiitori ritonaviiri või HIV sünteesi inhibiitori enfuvirtiidi antagonistlike toimetega. Nevirapiinil tõestati summeeruv või sünergistlik HIV-1 vastane aktiivsus kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite amprenaviiri, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, sakvinaaviiri ja tipranaviiri ning nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite abakaviiri, didanosini, emtritsitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiiniga. *In vitro* toimisid nevirapiini HIV-1 vastasele aktiivsusele antagonistlikult HBV-vastane ravim adefoviir ja HCV-vastane ravim ribaviirin.

#### Resistentsus

Rakukultuuris tekivad nevirapiini suhtes vähenenud tundlikkusega (100...250 korda) HIV-1 isolaadid. Genotüübi analüüs näitas mutatsioone HIV-1 pöördtranskriptaasi geenides Y181C ja/või V106A, olenevalt kasutatud viirusetüvest ja rakuliinist. Rakukultuuris nevirapiiniresistentsuse tekkimiseni kuluv aeg ei muutunud, kui ravivalik hõlmas nevirapiini kombinatsioonis mitme teise NNRTI-ga.

Genotüübi analüüs isolaatidega, mis olid saadud varasemat retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt, kel esines viroloogiline ebaõnnestumine (n=71) pärast 48-nädalast ravi nevirapiiniga üks kord ööpäevas (n=25) või kaks korda ööpäevas (n=46) kombinatsioonis lamivudiini ja stavudiiniga,

näitas, et vastavalt 8 patsiendilt 25-st ja 23 patsiendilt 46-st saadud isolaadid sisaldasid vähemalt üht järgmistest NNRTI-resistentsusega seotud asendustest: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

### Ristresistentsus

*In vitro* on täheldatud kiiret HIV tüvede tekkimist, mis on NNRTIde suhtes ristuvalt resistentsed. Pärast nevirapiini viroloogilist ebaõnnestumist on oodata ristuvat resistentsust efavirensi suhtes. Olenevalt resistentsustestide tulemustest, võib seejärel kasutada etraviriini sisaldavat raviskeemi. Ristuv resistentsus nevirapiini ja kas HIV proteaasi inhibiitorite, HIV integraasi inhibiitorite või HIV sisenemise inhibiitorite vahel on ebatõenäoline, kuna selles osalevate ensüümide sihtmärgid on erinevad. Samuti on nevirapiini ja NRTIde vahelise ristuva resistentsuse võimalus väike, kuna molekulidel on erinevad pöörtranskriptaasile seondumise kohad.

### Kliinilised tulemused

Viramune'i mõju on hinnatud nii eelnevat ravi saanud kui ka mitte saanud patsientidel.

### Varasema ravita patsientidega teostatud uuringud

#### *2NN uuring*

Kahekordne mittenukleosiidide uuring 2 NN oli randomiseeritud, avatud, multitsentriline, prospektiivne uuring, milles võrreldi NNRTIid nevirapiini, efavirensi ja mõlema ravimi kombinatsiooni kasutamist.

1 216 retroviirusevastast ravi mittesaanud patsienti, kellel mõõdeti HIV-1 RNA algväärtuseks plasmas üle 5 000 koopiat/ml, määrati gruppidesse, kus 48 nädala jooksul manustati Viramune'i 400 mg üks kord ööpäevas, Viramune'i 200 mg 2 korda ööpäevas, efavirensi 600 mg üks kord ööpäevas või Viramune'i (400 mg) ja efavirensi (800 mg) üks kord ööpäevas, lisaks stavudiini ja lamivudiini. Esmase tulemusnäitajana, milleks oli ravi ebaõnnestumine, määratleti vähemalt kui 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA vähenemist plasmas esimese 12 nädala jooksul või kaht järjestikust mõõtmist rohkem kui 50 koopiat/ml alates 24. nädalast, haiguse progresseerumist.

Keskmine vanus oli 34 eluaastat ja umbes 64% olid meespatsiendid. Keskmine CD4 rakkude arv Viramune 2 korda ööpäevas ja efavirensi grupis oli vastavalt 170 ja 190 rakku/mm<sup>3</sup>. Ravigruppide vahel ei olnud olulisi erinevusi demograafiliste ja ravieelsete parameetrite osas.

Viramune 2 korda ööpäevas ja efavirensi ravigruppide vahel viidi läbi eelnevalt määratletud esmase efektiivsuse võrdlus.

Nevirapiini kaks korda ööpäevas skeem ja efavirensi skeem ei erinenud märkimisväärselt ( $p=0,091$ ) efektiivsuse osas, mida mõõdeti ravi ebaõnnestumise või igasuguse ravi ebaõnnestumise komponentide järgi, sh viroloogiline ebaõnnestumine.

Nevirapiini (400 mg) ja efavirensi (800 mg) samaaegse kasutamisega kaasnes kliiniliste kõrvaltoimete kõrgeim esinemissagedus ja ravi ebaõnnestumise kõrgeim määr (53,1%). Kuna ravirežiim nevirapiin kombinatsioonis efavirensiga ei andnud täiendavat efektiivsust ning põhjustas rohkem kõrvaltoimeid kui kui kumbki ravim eraldi, ei ole selline režiim soovitatav.

20%-l nevirapiinile (kaks korda ööpäevas) ja 18%-l efavirensile määratud patsientidest esines vähemalt üks 3. või 4. astme kliiniline kõrvaltoime. Kliinilise kõrvaltoimena registreeritud kliiniline hepatiit esines nevirapiini (2 korda ööpäevas) grupis 10 patsiendil (2,6%) ja efavirensi grupis 2 patsiendil (0,5%). Patsientide proportsioon, kel esines vähemalt üks 3. või 4. astme maksaga seotud laboratoorne toksiline leid, oli nevirapiini (kaks korda ööpäevas) puhul 8,3% ja efavirensi puhul 4,5%. 3. või 4. astme maksaga seotud laboratoorse toksilise leiuga patsientidest oli kaasuva hepatiit B või hepatiit C viirusega infitseeritud patsientide proportsioon nevirapiini (kaks korda ööpäevas) grupis vastavalt 6,7% ja 20,0% ning efavirensi grupis vastavalt 5,6% ja 11,1%.

### *2NN kolmeaastane jälgimisuuring*

See oli retrospektiivne multitsentriline uuring, milles võrreldi Viramune'i ja efavirensi viirusevastast efektiivsust 3 aasta jooksul kombinatsioonis stavudiini ja lamivudiiniga 2NN patsientidel alates 49-ndast kuni 144. nädalani. Patsientidel, kes osalesid 2NN uuringus ning olid 48. nädalal, mil uuring lõpetati, ikka veel aktiivse jälgimise all ning ravil uuringukliinikus, paluti selles uuringus osaleda. Uuringu esmased tulemusnäitajad (ravi ebaõnnestumisega patsientide protsent) ja teised tulemusnäitajad, kuid ka lüüsisamba ravi olid samasugused nagu esialgses 2NN uuringus.

Selles uuringus dokumenteeriti püsivat vastust Viramune'ile vähemalt 3 aasta jooksul ning Viramune 200 mg kaks korda ööpäevas ja efavirensi vahel täheldati ravi ebaõnnestumise suhtes ekvivalentsust 10% piires. Nii esmased ( $p = 0,92$ ) kui teised tulemusnäitajad ei näidanud mingeid statistiliselt olulisi erinevusi efavirensi ja Viramune 200 mg ööpäevas vahel.

### Uuringud varasemat ravi saanud patsientidega

#### *NEFA uuring*

NEFA uuring on kontrollitud, prospektiivne, randomiseeritud uuring, milles hinnati ravivalikuid patsientidel, kes lülituvad proteaasi inhibiitori (PI) põhiselt režiimilt avastamatu viirusekogusega kas Viramune'ile, efavirensile või abakaviirile. Uuringus määrati juhuvaliku alusel 460 täiskasvanut, kes võtsid kaht nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit ja vähemalt üht PID ja kel olid vähemalt viimase kuue kuu jooksul olnud HIV-1 RNA kontsentratsioonid alla 200 koopia/ml, et viia nad üle Viramune'ile (155 patsienti), efavirensile (156) või abakaviirile (149). Uuringu esmased tulemusnäitajad olid surm, progresseerumine AIDSiks või HIV-1 RNA kontsentratsiooni tõus vähemalt 200 koopiani milliliitris.

Kaplani-Meieri hinnangud tulemusnäitajani jõudmise tõenäosuse kohta 12 kuu pärast olid 10% Viramune'i rühmas, 6% efavirensi rühmas ja 13% abakaviiri rühmas ( $P=0,10$  vastavalt ravikavatsuse analüüsile).

Üleüldine kõrvaltoimete esinemissagedus oli abakaviiri grupis märgatavalt madalam (61 patsienti ehk 41%) kui nevirapiini grupis (83 patsienti ehk 54%) või efavirensi grupis (89 patsienti ehk 57%). Märkimisväärselt väiksem arv patsiente abakaviiri grupist (9 patsienti ehk 6%) kui nevirapiini grupist (26 patsienti ehk 17%) või efavirensi grupist (27 patsienti ehk 17%) lõpetasid ravimi kasutamise kõrvaltoimete tõttu.

### Perinataalne ülekanne

On läbi viidud hulk uuringuid, milles uuriti perinataalset ülekandumist Viramune'i kasutamisel, kõige märkimisväärselt uuringus HIVNET 012. See uuring näitas nevirapiini üksikannuse kasutamisel ülekandumise olulist vähenemist (13,1% ( $n = 310$ ) Viramune'i rühmas, versus 25,1% ( $n = 308$ ) ultralühiajalises zidovudiini rühmas ( $p = 0,00063$ )). Viramune monoterapiaga on kaasnenud NNRTI-resistentsuse areng. Emadel või väikelastel võivad nevirapiini üksikannused põhjustada efektiivsuse vähenemist, kui nevirapiini kasutatav HIV ravirežiim on alustatud hiljem, mitte rohkem kui 6 kuu jooksul. Teiste retroviirusevastaste ravimite kombineerimine nevirapiini üksikannustega nõrgendab nevirapiiniresistentsuse esiletulekut. Kui on kättesaadavad teised retroviirusevastased ravimid, tuleb Viramune'i üksikannuste režiim kombineerida täiendavate efektiivsete retroviirusevastaste ravimitega (nagu soovitatud rahvusvaheliselt tunnustatud juhendis).

Nende andmete kliinilist tähtsust Euroopa populatsioonidel ei ole tõestatud. Lisaks ei saa välistada hepatotoksilisuse riski emal ja lapsel, kui Viramune'i on kasutatud ühekordse annusena HIV-1 infektsiooni vertikaalse ülekandumise riski vältimiseks.

### Lapsed

Lõuna-Aafrikas läbiviidud uuringu BI 1100.1368 48 nädala analüüsi tulemused kinnitasid, et nevirapiini annused 4/7 mg/kg ja 150 mg/m<sup>2</sup> olid hästi talutavad ning efektiivsed varasemat retroviirusevastast ravi mitte saanud pediaatrilistel patsientidel. Mõlema annuse rühmas täheldati 48 nädala jooksul märkimisväärselt paranemist CD4+ rakkude protsendi osas. Samuti olid mõlemad

annustamisrežiimid efektiivsed viiruse taseme langetamise osas. Selles 48-nädalases uuringus ei täheldatud kummaski annuserühmas mingeid ootamatuid ohutuse leide.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

On tõestatud, et Viramune tabletid ja suukaudne suspensioon on annusteni kuni 200 mg võrreldava biosaadavusega ja vastastikku vahetatavad.

**Imendumine:** nevirapiin imendub kergesti (> 90%) suukaudse manustamise korral tervetel vabatahtlikel ja HIV-1 nakkusega täiskasvanutel. Absoluutne biosaadavus 12-l tervel vabatahtlikul täiskasvanul pärast ühekordset annust oli  $93 \pm 9\%$  (keskmine SD) 50 mg tableti korral ja  $91 \pm 8\%$  suukaudse suspensiooni korral. Nevirapiini plasmakontsentratsioonide tipud  $2 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$  ( $7,5 \mu\text{M}$ ) saavutati neljaks tunniks pärast 200 mg-list üksikannust. Järgnevate mitmekordsete annuste korral tunduvad nevirapiini tipukontsentratsioonid tõusvat lineaarselt annuste vahemikus 200 kuni 400 mg/päevas. Kirjanduses avaldatud andmed 20 HIV-nakkusega patsiendi kohta näitavad, et 200 mg nevirapiini 2 korda päevas võtmisel on tasakaalukontsentratsioonide  $C_{\text{max}}$   $5,74 \mu\text{g/ml}$  ( $5,00...7,44$ ) ja  $C_{\text{min}}$   $3,73 \mu\text{g/ml}$  ( $3,20...5,08$ ) ning AUC  $109,0 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$  ( $96,0...143,5$ ). Teised avaldatud andmed toetavad neid järeldusi. Pikaajaline efektiivsus ilmneb suurema tõenäosusega neil patsientidel, kellel on nevirapiini kontsentratsiooni miinimumpunkti tase suurem kui  $3,5 \mu\text{g/ml}$ .

**Jaotumine:** nevirapiin on lipofiilne ning on füsioloogilise pH juures mitteioniseeritud. Pärast tervetele vabatahtlikele intravenooset manustamist oli nevirapiini jaotusruumala ( $V_{\text{dss}}$ )  $1,21 \pm 0,09 \text{ l/kg}$ , mis näitab, et nevirapiin jaotub inimorganismis laialdaselt. Nevirapiin läbib kergesti platsenta ning seda leidub rinnapiimas. Nevirapiin on umbes 60% ulatuses seotut plasma valkudega, kui plasmakontsentratsioon on vahemikus  $1...10 \mu\text{g/ml}$ . Nevirapiini kontsentratsioon inimese tserebrospinaalvedelikus ( $n = 6$ ) oli 45% ( $\pm 5\%$ ) plasmakontsentratsioonist; see suhe on enam-vähem võrdne plasmavalkudega mitteseondunud fraktsiooniga.

**Biotransformatsioon ja eritumine:** inimese *in vivo* ja inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringud on näidanud, et nevirapiini biotransformeeritaks ulatuslikult tsütokroom P450 (oksüdatiivse) metabolismi kaudu mitmeteks hüdroksüleeritud metaboliitideks. Inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringutest on selgunud, et nevirapiini oksüdatiivset metabolismi vahendab peamiselt tsütokroom P450 isosüümide perekonna CYP3A poolt, kuigi teistel ensüümidel võib olla selles sekundaarne roll. Üldtasakaalu/eritumise uuringus manustati kaheksale tervele meessoost vabatahtlikule kaks korda päevas 200 mg nevirapiini kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni, seejärel manustati ühekordselt 50 mg 14C-nevirapiini. Umbes  $91,4 \pm 10,5\%$  radioaktiivse märgistusega annusest suudeti tuvastada, uriiniga väljutati ( $81,3 \pm 11,1\%$ ), esindades peamist ekskretsiooniteed võrreldes väljaheidetega ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Rohkem kui 80% uriini radioaktiivsusest moodustus hüdroksüleeritud metaboliitide glükuroniidsetest konjugaatidest. Seega on tsütokroom P450 metabolism, glükuroniidsete konjugaatide ja glükuroniidsete metaboliitide ekskretsioon uriinis nevirapiini peamine biotransformatsiooni ja eliminatsiooni rada inimesel. Ainult väike fraktsioon (< 5%) radioaktiivsusest uriinis (mis vastas vähem kui 3%-le koguanusest) koosnes algainest; seega on renaalsel ekskretsioonil algaine eliminatsioonis vaid väike osa.

On näidatud, et nevirapiin on maksa tsütokroom P450 metaboolsete ensüümide indutseerija. Autoinduktsiooni farmakokineetikat iseloomustab umbkaudu 1,5 kuni 2 kordne näilise suukaudse kliirensi suurenemine, kui pärast 2...4 nädalast ühekordse annusega ravi minnakse üle annusele 200...400 mg/päevas. Autoinduktsioon põhjustab ka nevirapiini terminaalfaasi poolväärtusaja vastavat vähenemist plasmas umbes 45-lt tunnilt (ühekordse annuse korral) kuni umbes 25...30 tunnini pärast mitmekordset annust 200...400 mg/päevas.

**Neerukahjustus:** Nevirapiini ühekordse annuse farmakokineetikat on võrreldud 23-l patsiendil, nii ( $50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$ ), keskmise ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ) kui ka raske ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) neerudüsfunksiooniga, neerupuudulikkusega või dialüüsi vajava neeruhaiguse lõppfaasiga (*end-stage renal disease* - ESRD) ja 8-l normaalse neerufunktsiooniga ( $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ) patsiendil. Neerupuudulikkus (kerge, keskmine ja raske) ei põhjustanud nevirapiini farmakokineetika olulist

muutumist. Siiski, dialüüsi vajava ESRD-ga patsientidel ilmnes pärast ühenädalast ekspositsiooniperioodi nevirapiini AUC 43,5%-line vähenemine. Tekkis ka nevirapiini hüdroksümetaboliitide kuhjumine plasmas. Need tulemused näitavad, et pärast iga dialüüsi protseduuri nevirapiini ravi täiendamine 200 mg Viramune'i annusega aitab korvata dialüüsi mõju nevirapiini kliirensile. Seevastu patsiendid, kellel on CL<sub>Cr</sub> ≥ 20 ml/min, ei vaja nevirapiini annuse muutmist.

*Maksakahjustus:* Viidi läbi tasakaalukontsentratsioonide uuring 46 patsiendiga, kel esines maksakahjustuse näitajana kerge (n=17; Ishaki skoor 1...2), mõõdukas (n=20; Ishaki skoor 3...4) või raske (n=9; Ishaki skoor 5...6, Child-Pugh' aste A 8 patsiendil, 1 patsiendil ei olnud Child-Pugh' kohaldatav) maksafibroos.

Uuritud patsiendid said retroviirusevastast ravi, milles sisaldus Viramune 200 mg kaks korda ööpäevas, vähemalt 6 nädalat enne farmakokineetika analüüsimist, kusjuures keskmine ravi kestus oli 3,4 aastat. Selles mitmekordse annuse farmakokineetika uuringus nevirapiini ja viie oksüdatiivse metaboliidi farmakokineetika ei muutunud.

Siiski ligikaudu 15%-l maksafibroosiga patsientidest esinesid nevirapiini minimaalsed kontsentratsioonid üle 9 000 ng/ml (2-kordne tavaline keskmine minimaalne kontsentratsioon). Maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravimtoksilisuse ilmingute suhtes.

Nevirapiini 200 mg ühekordse annuse farmakokineetika uuring, milles jälgiti kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' aste A, n=6; Child-Pugh' aste B, n=4) HIV-negatiivseid patsiente, täheldati ühel astsiidiga Child-Pugh' aste B patsiendil nevirapiini AUC olulist suurenemist, mis viitab sellele, et halveneva maksafunktsiooni ja astsiidiga patsiendid võivad olla ohustatud nevirapiini kumuleerumisest süsteemse tsirkulatsioonis. Kuna nevirapiin indutseerib korduval manustamisel omaenda metabolismi, siis see ühekordse annuse uuring ei pruugi väljendada maksakahjustuse mõju korduva manustamise farmakokineetikale (vt lõik 4.4).

#### *Sugu ja eakad*

Rahvusvahelise 2NN uuringu raames viidi 1077 patsiendiga läbi populatsiooni farmakokineetika alluuring, mis hõlmas 391 naist. Naispatsientidel ilmnes 13,8% võrra väikesem nevirapiini kliirens kui meestel. Seda erinevust ei peeta kliiniliselt märkimisväärseks. Kuna kehakaal ega kehamassiindeks (KMI) ei mõjutanud nevirapiini kliirensit, siis soolist mõju ei saa seletada patsiendi suurusega. Nevirapiini farmakokineetika HIV-1 nakkusega täiskasvanutel ei näi olevat sõltuv patsiendi vanusest (vahemikus 19...68 aastat) ega rassist (must, hispanoidne või valge). Üle 65-aastastel patsientidel ei ole nevirapiini mõju uuringutes hinnatud.

#### *Lapsed*

Nevirapiini farmakokineetikat kajastavad andmed on saadud kahest peamisest allikast: 48-nädalasest lastega läbiviidud uuringust Lõuna-Aafrikas (BI 1100.1368), mis hõlmasid 123 HIV-1 positiivset, varem retroviirusevastast ravi mitte saanud patsienti vanuses 3 kuud kuni 16 aastat; ja viie AIDS-i Pediaatriliste Kliiniliste Uuringute Grupi (PACTG) ühendatud analüüsi protokollidest, mis hõlmasid 495 patsienti vanuses 14 päeva kuni 19 aastat.

33 patsiendist (vanus 0,77...13,7 aastat) koosneva intensiivse näidisrühma farmakokineetilised andmed näitasid, et nevirapiini kliirens suurenes vastavalt vanuse suurenemisele kooskõlas kehapindala suurenemisega. Nevirapiini annustamine 150 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas (pärast 2-nädalast sissejuhatavat perioodi annusega 150 mg/m<sup>2</sup> iga päev) kutsus esile nevirapiini geomeetrilise keskmise või keskmise minimaalse kontsentratsiooni vahemikus 4...6 µg/ml (mis on saavutatud ka täiskasvanuil). Lisaks olid täheldatud minimaalsed nevirapiini kontsentratsioonid kahe meetodi puhul võrreldavad.

AIDS-i Pediaatriliste Kliiniliste Uuringute Grupi (PACTG) ühendatud analüüsi protokollid 245, 356, 366, 377 ja 403 võimaldasid alla 3 kuu vanuste pediaatriliste patsientide (n=17) hindamist, kes olid kaasatud neisse PACTG uuringusse. Täheldatud nevirapiini kontsentratsioonid plasmas olid

samasuguses vahemikus nagu täiskasvanuil ja ülejäänud pediaatrilisel populatsioonil, kuid individuaalsete patsientide võrdluses olid erinevused suuremad, eriti teisel elukuul.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud muid kahjulikke toimeid inimesele peale nende, mida täheldati kliinilistes uuringutes. Kartsinogeensuse uuringutes tekitas nevirapiin rottidel ja hiirtel maksakasvajaid. Sellised leiud on tõenäoliselt põhjustatud sellest, et nevirapiin on maksaensüümide tugev indutseerija ning mitte selle genotoksilisest mõjust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Karbomeer  
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)  
Propüülparahüdroksübensoaat (E216)  
Sorbitool  
Sahharoos  
Polüsorbaat 80  
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)  
Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Ravim on tarvitamiskõlblik kuue kuu jooksul pärast pudeli avamist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel kaheosalise lapsekindla korgiga (välimine kiht valgest polüetüleenist, sisemine polüpropüleenist), millel on polüetüleenist tihend. Iga pudel sisaldab 240 ml suukaudset suspensiooni.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Kasutamisyjuhend:

Enne manustamist tuleb Viramune'i suukaudset suspensiooni õrnalt loksutada. Vajalik annus tuleb välja mõõta kasutades mõõtesüstalt. Viramune'i suukaudset suspensiooni võib kasutada 6 kuu jooksul peale pudeli esmakordset avamist.

#### Hävitamine:

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg nevirapiini (veevaba).

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Kollased, ovaalsed ja kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid. Toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide diameeter on ligikaudu 9,3 x 19,1 mm ja nende ühele küljele on graveeritud "V04" ning teisele küljele firma sümbol. Toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti ei tohi osadeks jagada.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Viramune on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega HIV-1 infektsiooniga noorukite ja üle 3-aastaste laste ravis, kes on võimelised tablette neelama (vt lõik 4.2).

Nevirapiinravi alustavatele patsientidele ei ole 14-päevaseks sissejuhatavaks faasiks sobivad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid. Sellisel juhul tuleb kasutada nevirapiini teisi ravimvorme, nt toimeainet kiiresti vabastavad tabletid või suukaudne suspensioon (vt lõik 4.2).

Peamine kogemus Viramune'i kasutamisel on saadud kombinatsioonis nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Viramune'le järgneva ravi valikul tuleb lähtuda kliinilisest kogemusest ja resistentsuse testidest (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Viramune't peavad ordineerima arstid, kel on kogemusi HIV infektsiooni ravis.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Viramune soovitatav annus patsientidele nevirapiin-ravi alustades on üks 200 mg toimeainet kiiresti vabastavat tabletti päevas esimesed 14 päeva (seda sissejuhatavat perioodi tuleks kasutada, sest on leitud, et see vähendab lööbe esinemissagedust), millele järgneb üks 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett üks kord päevas kombinatsioonis vähemalt kahe retroviirusevastase ainetega.

Patsiendid kes on juba raviskeemil Viramune kiiresti vabastavat vormi kaks korda päevas:

Patsiendid kes juba kasutavad toimeainet kiiresti vabastavat Viramune'i kaks korda päevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega, saab lülitada Viramune 400 mg toimeainet

prolongeeritult vabastavatele tablettidele üks kord päevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega ilma Viramune toimeainet kiiresti vabastava vormi sissejuhatava perioodita.

Viramune'i tuleb kasutada kombinatsioonis vähemalt kahe teise retroviirusevastase ravimiga. Kombineeritud ravi korral tuleb järgida tootja poolt soovitatud annust.

Kui patsient avastab 12 tunni jooksul annuse manustamise õigest ajast, et see on õigel ajal võtmata jäänud, peab ta selle võimalikult kiiresti manustama. Kui annustamine on vahele jäänud ning patsient avastab selle rohkem kui 12-tunnise hilinemisega, peab ta võtma järgmise annuse alles järgmisel plaanipärasel ajal.

### *Lapsed*

#### 3-aastased lapsed ja noorukid

Vastavalt annustamissoovitustele pediaatrias võib Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette anda ka lastele vastavalt täiskasvanute annustamisskeemile, kui nad on

- vähemalt 8-aastased ja kaaluvad vähemalt 43,8 kg või
- alla 8 aasta vanused ja kaaluvad vähemalt 25 kg või
- kui nende kehapindala on Mostelleri valemi järgi vähemalt 1,17 m<sup>2</sup>.

#### Alla 3-aastased lapsed

Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud alla 3 aasta vanustel lastel. Uringuandmed puuduvad.

Alla 3 aasta vanuste patsientide ja kõigi teiste vanuse, kehakaalu ja kehapindala rühmade jaoks on saadaval toimeainet kiirelt vabastava suukaudse suspensiooni ravimvorm (vt vastavat Ravimi omaduste kokkuvõtet).

#### Annuse määramise soovitused

Ühegi patsiendi puhul ei tohi ravi suvalisel perioodil ööpäevane koguanus ületada 400 mg. Patsiente tuleb teavitada vajadusest võtta Viramune'i iga päev vastavalt arsti ettekirjutusele.

Patsientidel, kellel tekib esimese 14-päevase harjumisperioodi jooksul lööbeid, ei tohi alustada ravi Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega enne, kui lööve on taandunud. Tekkinud lööbeid tuleb hoolega jälgida (vt lõik 4.4). Sissejuhatavat annustamisrežiimi Viramune toimeainet kiiresti vabastava ravimvormiga üks kord ööpäevas ei tohi jätkata üle 28 päeva, mil tuleb leida alternatiivne ravi, kuna esineb liiga madala kontsentratsiooni ja resistentsuse võimalus.

Patsiendid, kes katkestavad nevirapiini kasutamise rohkem kui 7 päevaks, peavad ravi taasalustama, lähtudes soovitatavast annustamisskeemist, kasutades kahenädalast sissejuhatavat perioodi Viramune toimeainet kiirelt vabastava ravimvormiga.

Mõned toksilisused nõuavad Viramune-ravi lõpetamist, vt lõik 4.4.

### *Eakad*

Nevirapiini ei ole spetsiaalselt üle 65-aastastel patsientidel uuritud.

### *Neerukahjustus*

Dialüüsravi vajava neerufunktsiooni häirega täiskasvanud patsientidel soovitatakse pärast iga dialüüsi täiendavalt manustada 200 mg annus kiirelt vabanevat nevirapiini. Patsientidel, kelle CL<sub>cr</sub> on  $\geq$  20 ml/min, ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Dialüüsravi saavatel neerufunktsiooni häirega lastel soovitatakse pärast iga dialüüsi manustada täiendavalt Viramune suukaudset suspensiooni või toimeainet kiirelt vabastavaid tablette annusena, mis vastab Viramune suukaudse suspensiooni või toimeainet kiirelt vabastavate tablettide 50%-sele soovituslikule ööpäevasele annusele, mis aitaks

kompenseerida dialüüsi toimeid nevirapiini kliirensile. Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei ole neerufunktsiooni häirega patsientidel uuritud.

#### *Maksakahjustus*

Nevirapiini ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh' C, vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud.

Puuduvad andmed selle kohta, kas Viramune 100 mg või 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on vahetatavad 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega, mistõttu täiskasvanud ei tohi kasutada 50 mg ega 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette.

#### Manustamisviis

Toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette võetakse koos vedelikuga ning neid ei tohi purustada ega närida. Viramune'i võib võtta kas koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ravi uuesti määramine patsientidele, kellel on nevirapiini toimele tekkinud korduvalt püsivad rasked lööbed, lööbed koos üldsümptomitega, ülitundlikkusreaktsioonid või kliiniline hepatiit.

Tõsise maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' aste C), samuti ASAT või ALAT üle 5 korra normi ülemist piiri (*ULN*) ületava aktiivsuse korral, kuni ASAT/ALAT algväärtus on stabiliseerunud väärtuse  $< 5 \text{ ULN}$  juures.

Ravi uuesti määramine patsientidele, kellel oli varasema nevirapiini ravi korral ASAT või ALAT väärtused  $> 5 \text{ ULN}$  ning kellel on nevirapiini taasmanustamise korral tekkinud uuesti maksafunktsiooni häired (vt lõik 4.4).

Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide koosmanustamine, kuna on oht, et nevirapiini plasmakontsentratsioon ja kliiniline mõju vähenevad (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Viramune'i tuleb kasutada ainult koos vähemalt kahe teise retroviirusvastase ainega (vt lõik 5.1).

Viramune't ei tohi kasutada kui ainsat retroviirusevastast ravimit, kuna on selgunud, et monoterapia igasuguste retroviirusevastaste ravimitega põhjustab viiruse resistentsust.

**Nevirapiin-ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mis nõuab patsientide tähelepanelikku kontrollimist, avastamaks raskete ja eluohtlike nahareaktsioonide (sh Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja epidermise toksilise nekrolüüsi (TEN) juhtumite) ning raskekujulise hepatiidi/maksapuudulikkuse potentsiaalset ilmnemist. Maksa kõrvaltoimete ja nahareaktsioonide kõrgeim risk esineb esimesel 6 ravinädalal. Siiski igasuguste maksa kõrvaltoimete risk jätkub pärast seda perioodi ning patsientide kontrollimist tuleb jätkata sagedaste intervallide järel. Naissugu ja suuremad CD4 arvud ( $>250/\text{mm}^3$  täiskasvanud naistel ja  $>400/\text{mm}^3$  täiskasvanud meestel) nevirapiin-ravi alustamisel on seotud kõrgema maksakõrvaltoimete riskiga, kui patsiendil esineb tuvastatav HIV-1 RNA plasmas, st kontsentratsioon  $\geq 50$  koopiat/ml, nevirapiin-ravi algul. Kuna rasket ja eluohtlikku hepatotoksilisust on täheldatud nii kontrollitud kui kontrollimata uuringutes, eeskätt patsientidel, kelle HIV-1 viiruse kogus plasmas on vähemalt 50 koopiat/ml, ei tohi nevirapiin-ravi alustada täiskasvanud naistel, kelle CD4 rakkude arv on üle  $250$  raku/ $\text{mm}^3$ , ega täiskasvanud meestel, kelle CD4 rakkude arv on üle  $400$  raku/ $\text{mm}^3$ , ja kel esineb HIV-1 RNA tuvastatav kogus plasmas, välja arvatud juhul kui oodatav kasu ületab riski.**

**Mõnedel juhtudel on maksakahjustus progresseerunud, vaatamata ravi lõpetamisele. Patsiendid, kel tekivad hepatiidi sümptomid, raske nahareaktsioon või ülitundlikkusreaktsioonid, peavad lõpetama nevirapiin ravi ning laskma end esimesel võimalusel meditsiiniliselt läbi vaadata. Nevirapiin-ravi ei tohi pärast rasket maksa-, naha- ega ülitundlikkusreaktsiooni uuesti alustada (vt lõik 4.3).**

**Annusest tuleb hoolikalt kinni pidada, seda eriti esimese 14-päevase harjumisperioodi jooksul (vt lõik 4.2).**

#### Nahareaktsioonid

Rasked ja eluohtlikud nahareaktsioonid, nende seas ka surmaga lõppenud juhtumid on aset leidnud nevirapiin ravi saavatel patsientidel peamiselt ravi esimese 6 nädala jooksul. Selliste reaktsioonide hulka kuuluvad Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, löövetena ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid, üldsümptomid ja siseorganite häired. Ravi esimese 18 nädala jooksul tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Patsiente tuleb hoolikalt uurida ka lööbe tekkimisel. Tugeva lööbe või lööbega kaasnevate üldsümptomite (nagu näiteks palavik, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näoturse, lihas- või liigesevalud või üldine halb enesetunne), samuti Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimisel tuleb nevirapiin ravi patsiendil alaliseks lõpetada. Nevirapiin ravi tuleb alaliseks lõpetada ka patsientidel, kellel tekivad ülitundlikkusreaktsioonid (neid iseloomustavad lööbed, millega kaasnevad üldsümptomid, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeenia ja neerufunktsiooni häired), vt lõik 4.4.

Viramune'i manustamine soovitatud annustest kõrgemas koguses võib suurendada selliste nahareaktsioonide nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi tekkimise sagedust ning raskust.

Seoses Viramune kasutamisega on naha ja/või maksa kõrvaltoimetega patsientidel täheldatud rabdomüolüüsi.

On leitud, et prednisooni samaaegne manustamine (40 mg/päevas Viramune'i toimeainet kiirelt vabastavate tablettide võtmise esimese 14 päeva jooksul) ei vähenda Viramune-seoselise lööbe tekkimist, ning seda võib seostada nevirapiin ravi esimese 6 nädala jooksul tekkiva lööbe sageduse ning raskusastme suurenemisega.

On kindlaks tehtud tõsiste nahareaktsioonide tekke mõned riskifaktorid, nende hulka kuuluvad esialgsest annusest mitte kinni pidamine harjumisperioodi jooksul ning pikk vahe esmaste sümptomite ilmumise ja meditsiinilise konsultatsiooni vahel. Naistel tundub meestega võrreldes olevat suurem risk lööbe tekkimiseks, seda nii nevirapiini sisaldava kui ka mitte sisaldava ravi korral.

Patsiente tuleb teavitada, et Viramune'i peamine toksiline ilming on lööve. Patsiente tuleb õpetada koheselt teavitama oma arsti igasugustest löövetest ning vältima viivitust esmaste sümptomite

tekkimise ja meditsiinilise konsultatsiooni vahel. Suurem osa Viramune raviga seotud löövetest tekivad esimese 6 nädala jooksul peale ravi alustamist. Seega tuleb selle perioodi jooksul hoolikalt jälgida, kas patsientidel on tekkinud lööbeid. Patsiente tuleb teavitada, et igasuguse lööbe ilmnemisel kahenädalase harjumisperioodi jooksul ei tõsteta annust enne, kui lööve on taandunud.

Patsiente tuleb nõustada, et nad ei hakkaks võtma Viramune toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette enne, kui igasugune lööve, mis esines 14-päevasel sissejuhataval perioodil Viramune toimeainet kiirelt vabastavate tablettidega, on kadunud. Annustamisrežiimi üks kord ööpäevas toimeainet kiirelt vabastavate tablettidega ei tohi jätkata üle 28 päeva, mil tuleb leida alternatiivne ravi, kuna esineb liiga madala kontsentratsiooni ja resistentsuse võimalus.

Tugeva lööbe või lööbega kaasnevate üldsümptomite, nagu palavik, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näoturse, lihas- või liigesevalud või üldine halb enesetunne, tekkimisel peab patsient ravimi kasutamise lõpetama ja laskma end esimesel võimalusel meditsiiniliselt läbi vaadata. Sellistel patsientidel ei tohi nevirapiin ravi uuesti alustada.

Kui patsientidel ilmneb eeldatavalt nevirapiin-seotud lööve, tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid. Keskmise või kõrge ALAT/ASAT tõesuga (> 5 ULN) patsientidel tuleb nevirapiin ravi alaliseks lõpetada.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel, mida iseloomustavad lööbed koos üldiste sümptomitega nagu palavik, artralgia, müalgia ja lümfadenopaatia, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeeniat ja neerufunktsiooni häire, tuleb nevirapiin ravi lõpetada ning uuesti mitte alustada (vt lõik 4.3).

#### Maksareaktsioonid

Nevirapiin ravi saavatel patsientidel on tekkinud raskeid ja eluohtlikke maksakahjustusi, sealjuures fataalne fulminantne hepatiit. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille jooksul on oluline patsiendi hoolikas jälgimine. Maksakahjustuse tekke risk on suurim ravi esimese 6 nädala jooksul. Siiski säilib risk ka peale seda perioodi ning analüüse tuleks jätkata lühikeste intervallide tagant kogu ravi kestel.

Seoses nevirapiini kasutamisega on naha ja/või maksa kõrvaltoimetega patsientidel täheldatud rabadomüolüüsi.

Üldiselt on ASAT või ALAT kõrgenenud aktiivsust ( $\geq 2,5$  ULN) ja/või kaasuvat B- või C-hepatiidi infektsiooni enne retroviirusvastast ravi seostatud suurema maksakõrvaltoimete tekke riskiga, erand pole ka nevirapiini sisaldav teraapia.

Naissugu ja suuremad CD4 arvud nevirapiin-ravi alguses eelnevat ravi mitte saanud patsientidel on seotud maksa kõrvaltoimete riski suurenemisega. Viramune toimeainet kiirelt vabastavate tablettidega läbiviidud kogutud kliiniliste uuringute retrospektiivne analüüs näitas, et naistel esines meestest kolm korda kõrgem risk sümptomaatiliste, sageli lööbega seotud maksa häirete tekkeks (5,8% vs 2,2%), ja mõlemast soost varasemat ravi mitte saanud tuvastatava HIV-1 RNA tasemega plasmas ja nevirapiinravi alustamisel suurema CD4 arvuga patsientidel esines nevirapiiniga sümptomaatiliste maksa häirete kõrgem risk. Retrospektiivses ülevaates, milles vaadeldi eelkõige patsiente, kelle HIV-1 viiruse hulk plasmas oli vähemalt 50 koopiat/ml, esines naistel, kelle CD4 arvud olid üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, 12 korda kõrgem sümptomaatiliste maksa kõrvaltoimete risk kui neil naistel, kelle CD4 arvud olid alla 250 raku/mm<sup>3</sup> (vastavalt 11,0% ja 0,9%). Kõrgenenud riski täheldati plasmas tuvastatava HIV-1 RNA kogusega ja CD4 rakkude arvuga üle 400 raku/mm<sup>3</sup> meestel (6,3%; versus 1,2% meestel CD4 arvuga alla 400 raku/mm<sup>3</sup>). Seda kõrgema toksilisuse riski, mis põhineb CD4 arvu lüüsi väärtustel, ei ole avastatud patsientidel, kelle plasmas on mittetuvastatav (st <50 koopiat/ml) viiruse kogus.

Patsiente tuleb teavitada, et nevirapiin ravi esimese 18 nädala jooksul on maksareaktsioon peamine toksilisuse ilming, mis vajab hoolikat jälgimist. Neid tuleb informeerida, et hepatiidile viitavate sümptomite ilmnemisel peavad nad nevirapiini kasutamise lõpetama ning esimesel võimalusel

pöörduma raviasutusse meditsiiniliseks läbivaatuseks, mis peaks sisaldama ka maksafunktsiooni analüüse.

#### Maksafunktsiooni jälgimine

Enne nevirapiin-ravi algust ja ravi jooksul sobivate intervallide järel tuleb teostada kliinilise keemia analüüsid, sh maksafunktsiooni testid.

Nevirapiini kasutamisel on kirjeldatud maksafunktsiooni analüüside ebanormaalseid tulemusi, mõningaid neist ka ravi esimeste nädalate jooksul.

Maksaensüümide aktiivsuse asümptomaatilist tõusu on kirjeldatud sageli ning see ei ole tingimata vastunäidustuseks nevirapiini kasutamisele. Asümptomaatiline GGT aktiivsuse tõus ei ole ravi jätkamisele vastunäidustuseks.

Ravi esimese 2 kuu jooksul tuleb teha maksafunktsiooni analüüse iga kahe nädala tagant, seejärel 3-ndal kuul ning edaspidi regulaarselt. Maksafunktsiooni analüüse tuleb teha siis, kui patsiendil ilmnevad hepatiidile ja/või ülitundlikkusele viitavad märgid või sümptomid.

Patsiendid, kes saavad juba Viramune toimeainet kiirelt vabastavat ravimvormi kaks korda ööpäevas ning lülituvad režiimile Viramune toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm üks kord ööpäevas, ei vaja muutusi nende jälgimisplaanis.

Kui ASAT või ALAT aktiivsus on enne ravi alustamist või ravi ajal  $\geq 2,5$  ULN, tuleb maksafunktsiooni analüüse teha sagedamini regulaarsete arstikülastuste käigus. Nevirapiin ravi ei tohi määrata patsientidele, kelle ASAT või ALAT ravieelne aktiivsus on  $> 5$  ULN, kuni ASAT/ALAT väärtus on stabiliseerunud tasemel  $< 5$  ULN (vt lõik 4.3).

Arstid ja patsiendid peavad olema valvsad hepatiidi eelnähtude või leidude ilmnenemise suhtes nagu isutus, iiveldus, ikterus, bilirubinuuria, hele väljaheide, hepatomegalia või maksa tundlikkus. Patsiente tuleb teavitada, et nad otsiksid selliste märkide ilmnenemisel koheselt meditsiinilist abi

**Kui ASAT või ALAT aktiivsus on ravi jooksul tõusnud  $> 5$  ULN, tuleks nevirapiini võtmine koheselt lõpetada. Kui ASAT ja ALAT aktiivsus langeb tagasi algväärtuseni ja kui patsiendil ei ole hepatiidi kliinilisi märke või sümptomeid, lööbeid, üldsümptomeid või teisi organite düsfunktsioonile viitavaid ilminguid, siis võib nevirapiin ravi järkjärguliselt taas alustada, võttes esimese 14 päeva jooksul Viramune toimeainet kiirelt vabastavat ravimvormi üks korda päevas, seejärel Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette üks kord päevas. Sellistel juhtudel on vajalik maksafunktsiooni sagedasem uurimine. Kui maksafunktsiooni ebanormaalsed näitajad ilmnevad uuesti, tuleb nevirapiin ravi alatiseks lõpetada.**

**Kliinilise hepatiidi ilmnenemisel, mida iseloomustavad isutus, iiveldus, oksendamine, ikterus ja laboratoorsed näitajad, nagu maksafunktsiooni näitajate keskmised või rasked kõrvalekalded (välja arvatud GGT), tuleb nevirapiin ravi alatiseks lõpetada. Viramune'i ei tohi uuesti manustada patsientidele, kellel on nevirapiini toimele tekkinud hepatiidi tõttu ravi lõpetatud.**

#### Maksahaigused

Viramune'i ohutus ja efektiivsus oluliste maksahäiretega patsientidel ei ole tõestatud. Viramune on raske maksapuudulikkusega patsientidele vastunäidustatud (Child-Pugh' aste C, vt lõik 4.3). Farmakokineetilised andmed osutavad, et nevirapiini kasutamisel mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B) patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik. Patsientidel, kellel on krooniline B- või C-hepatiit ja keda ravitakse kombineeritud retroviirusvastase teraapiaga, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt fataalsete maksakahjustuste tekkeks. Samaaegse hepatiit B või C viiruse vastase ravi korral uurige ka vastavate ravimite kohta käivat informatsiooni.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sh ägeda või kroonilise hepatiidiga patsientidel on kombineeritud antiretroviirusravi ajal maksafunktsiooni häirete sagedus suurem ja seega tuleb neid uurida vastavalt

standardprotokollile. Kui sellistel patsientidel ilmneb maksahaiguse süvenemine, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

#### Teised hoiatused

On kirjeldatud tõsiste maksakahjustuste, sh maksa siirdamist vajava maksapuudulikkuse teket HIV-nakkusega indiviididel, kes on saanud Viramune'i mitmekordseid annuseid viirus-ekspositsiooni järgse profülaktika (PEP - *post-exposure-prophylaxis*) raames, mis on antud ravimi heakskiitmata kasutamiseviisi. Viramune'i kasutamist PEP-ks ei ole uuringus hinnatud, eelkõige ravi kestvuse seisukohast ning on seetõttu kindlalt mittesoovitav.

Kombineeritud ravi nevirapiiniga ei ole HIV-1 nakkusega patsiente tervendav ravi; patsientidel võivad jätkuda kaugelearenenud HIV-1 infektsioonist tingitud haiguste juhud, kaasa arvatud oportunistlikud infektsioonid.

Hormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid peale depoo-medroksüprogesteronatsetaadi (DMPA) ei tohi Viramune'i kasutataval naistel ainsa kontratseptsioonimeetodina kasutada, kuna nevirapiin võib vähendada selliste preparaatide plasmakontsentratsiooni. Sellel põhjusel ning ka HIV ülekande riski vähendamiseks soovitatakse kasutada kondome või teisi barjäärmeetodeid. Lisaks, kui nevirapiin-ravi ajal kasutatakse postmenopausaalset hormoonasendusravi, tuleb selle ravitoimet jälgida.

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kliinilistes uuringutes kaasnes Viramune'i kasutamisega HDL kolesterooli kontsentratsiooni tõus ning HDL kolesterooli suhte paranemine üldkolesteroolis. Siiski, kuna puuduvad spetsiifilised uuringud, ei ole nende leidude kliiniline tähendus teada. Lisaks, Viramune ei ole näidanud glükoositaseme häirete põhjustamist.

Osteonekroos: kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom: raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäirete (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) esinemist, kuid nende tekkeni on registreeritud varieeruvat aega ning need juhtumid võivad esineda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed näitavad, et rifampitsiini ja nevirapiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Lisaks ei soovitata Viramune'i kombineerida järgmiste ainetega: efavirens, ketokonasool, etraviriin, rilpiviriin, elvitegraviir (kombinatsioonis kobitsistaadiga), atasanaviir (kombinatsioonis ritonaviiriga), fosamprenaviir (ilma samaaegse ritonaviiri väikeste annuste manustamiseta) (vt lõik 4.5).



Zidovudiini kasutamise kaasaegselt sageli granulotsütopeenia. Seetõttu esineb patsientidel, kes saavad samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini – eriti lastel ja suuremaid zidovudiini annuseid saavatel patsientidel või luuüdi vähese reserviga patsientidel, eriti kauglearenenud HIV-haigusega patsientidel – granulotsütopeenia suurenenud risk. Sellistel patsientidel tuleb hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida.

Laktoos: Viramune toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid sisaldavad maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse kohta 400 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Mõned patsiendid on täheldanud oma väljaheites jäänuseid, mis võivad meenutada terveid tablette. Seni olemasolevatel andmetel tuginevalt ei ole tõestatud, et see mõjutaks ravivastust.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Viramune toimeainet kiirelt vabastavate tablettide kasutamisel saadi järgmised andmed, kuid arvatavasti kehtivad need kõigi annustamisvormide puhul.

Nevirapiin on CYP3A ning võib-olla ka CYP2B6 indutseerija, kusjuures maksimaalne indutseerimine toimub 2...4 nädalat pärast korduvate annustega ravi alustamist.

Koos nevirapiiniga manustatuna võivad seda metaboolset rada kasutavatel ühenditel langeda kontsentratsioonid plasmas. Kombinatsioonis nevirapiiniga kasutamisel soovitatakse P450 abil metaboliseeruvatel ravimitel terapeutilist efektiivsust hoolikalt jälgida.

Nevirapiini imendumist ei mõjusta toit, antatsiidid ega aluselise puhverainega koostatud ravimid.

Koostoime andmed on esitatud geomeetrilise keskmisena 90% usaldusintervalliga (90% UI), kui need andmed on kättesaadavad. MT = mittetuvastatav, ↑ = suureneb, ↓ = väheneb, ↔ = toime puudub.

Ravimpreparaadid ravivaldkondade järgi	Koostoime	Soovitused samaaegseks manustamiseks
<b>INFEKTSIOONIVASTASED</b>		
<b>Retroviirusevastased</b>		
<b><i>NRTId (nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)</i></b>		
Didanosiin 100...150 mg 2 korda ööpäevas	Didanosiini AUC ↔ 1,08 (0,92...1,27) Didanosiini C <sub>min</sub> MT Didanosiini C <sub>max</sub> ↔ 0,98 (0,79...1,21)	Didanosiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Emtritsitabiin	Emtritsitabiin ei inhibeeri inimese CYP 450 ensüüme.	Viramune'i ja emtritsitabiini võib manustada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Abakaviir	Abakaviir ei inhibeerinud inimese maksa mikrosoomides tsütokroom P450 isovorme.	Viramune'i ja abakaviiri võib manustada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Lamivudiin 150 mg 2 korda ööpäevas	Lamivudiini kliirensi ja jaotusruumala osas ei täheldata muutusi, mis näitab, et nevirapiin ei avalda lamivudiini kliirensile indutseerivat toimet.	Lamivudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.

Stavudiin: 30/40 mg 2 korda ööpäevas	Stavudiini AUC ↔ 0,96 (0,89...1,03) Stavudiini C <sub>min</sub> MT Stavudiini C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,86...1,03)  Nevirapiin: võrreldes kontrollrühmaga, näisid tasemed muutumatutena.	Stavudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Tenofoviir 300 mg üks kord ööpäevas	Tenofoviiri plasmakontsentratsioonid jäid nevirapiiniga koosmanustamisel muutumatuks.  Tenofoviiri samaaegne manustamine ei muutnud nevirapiini taset plasmas.	Tenofoviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Zidovudiin 100...200 mg 3 korda ööpäevas	Zidovudiini AUC ↓ 0,72 (0,60...0,96) Zidovudiini C <sub>min</sub> MT Zidovudiini C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,49...1,04)  Nevirapiin: Zidovudiin ei avaldanud toimet farmakokineetikale.	Zidovudiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.  Zidovudiini kasutamisega kaasneb sageli granulotsütopeenia. Seega patsiendid, kes saavad samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini – eriti lapsed ja suuremaid zidovudiini annuseid kasutavad patsiendid või luuüdi vähese reserviga patsiendid, eriti kaugelearenenud HIV- haigusega patsiendid – on enim ohustatud granulotsütopeeniast. Sellistel patsientidel tuleb hematoloogilisi parameetreid hoolikalt jälgida.
<b>NNRTId (mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	Efavirensi AUC ↓ 0,72 (0,66...0,86) Efavirensi C <sub>min</sub> ↓ 0,68 (0,65...0,81) Efavirensi C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,77...1,01)	Efavirensi ei soovitata koos Viramune'iga manustada (vt lõik 4.4), kuna nende toksilisused summeeruvad ja efektiivsus ei ole parem kui kummalgi NNRTI-l üksikuna (2NN uuringu tulemusi vt lõik 5.1).
Etraviriin	Etraviriini ja nevirapiini samaaegsel kasutamisel võib etraviriini plasmakontsentratsioon oluliselt langeda ja ravitoime väheneda.	Viramune'i ei soovitata samaaegselt NNRTI-dega kasutada (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin	Koostoimet ei ole uuritud.	Viramune'i ei soovitata samaaegselt NNRTI-dega kasutada (vt lõik 4.4).
<b>PIId (proteaasi inhibiitorid)</b>		
Atasnaviir/ritonavii r 300/100 mg üks kord ööpäevas 400/100 mg üks kord ööpäevas	<u>Atasnaviir/r 300/100mg:</u> Atasnaviir/r AUC ↓ 0,58 (0,48...0,71) Atasnaviir/r C <sub>min</sub> ↓ 0,28 (0,20...0,40) Atasnaviir/r C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,60...0,86)  <u>Atasnaviir/r 400/100mg</u>	Atasnaviiri/ritonavii ei ole soovitav kasutada kombinatsioonis Viramune'iga (vt lõik 4.4).

	<p>Atasnaviir/r AUC ↓ 0,81 (0,65...1,02)  Atasnaviir/r C<sub>min</sub> ↓ 0,41 (0,27...0,60)  Atasnaviir/r C<sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,85...1,24)  (võrreldes annusega 300/100mg ilma nevirapiiniga)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,25 (1,17...1,34)  Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,32 (1,22...1,43)  Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,17 (1,09...1,25)</p>	
Darunaviir/ritonavii r 400/100 mg 2 korda ööpäevas	<p>Darunaviiri AUC ↑ 1,24 (0,97...1,57)  Darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,79...1,32)  Darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 1,40 (1,14...1,73)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,27 (1,12...1,44)  Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,47 (1,20...1,82)  Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,18 (1,02...1,37)</p>	Darunaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas	<p>Amprenaviiri AUC ↓ 0,67 (0,55...0,80)  Amprenaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,49...0,85)  Amprenaviiri C<sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,63...0,89)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,29 (1,19...1,40)  Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,34 (1,21...1,49)  Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,25 (1,14...1,37)</p>	Fosamprenaviiri ei soovitata koos Viramune'iga kasutada, kui fosamprenaviiri ei manustata koos ritonaviiiriga (vt lõik 4.4).
Fosamprenaviir/ritonaviiir 700/100 mg 2 korda ööpäevas	<p>Amprenaviiri AUC ↔ 0,89 (0,77...1,03)  Amprenaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,81 (0,69...0,96)  Amprenaviiri C<sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,85...1,10)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,14 (1,05...1,24)  Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (1,10...1,35)  Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,13 (1,03...1,24)</p>	Fosamprenaviiri/ritonaviiiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Lopinaviir/ritonaviiir (kapslid) 400/100 mg 2 korda ööpäevas	<p><u>Täiskasvanud patsientidel:</u>  Lopinaviiri AUC ↓ 0,73 (0,53...0,98)  Lopinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,54 (0,28...0,74)  Lopinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,62...0,95)</p>	Kombinatsioonis Viramune'iga soovitatakse suurendada lopinaviiri/ritonaviiiri annust kuni 533/133 mg (4 kapslini) või 500/125 mg (5 tabletti, tugevusega 100/25 mg iga tabletti) kaks korda ööpäevas söögi ajal. Viramune'i annust ei ole vaja kohandada, kui kasutatakse koos lopinaviiriga.
Lopinaviir/ritonaviiir (suukaudne lahus) 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2 korda ööpäevas	<p><u>Lastel:</u>  Lopinaviiri AUC ↓ 0,78 (0,56...1,09)  Lopinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 0,45 (0,25...0,82)  Lopinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 0,86 (0,64...1,16)</p>	Kasutades lastel kombinatsioonis Viramune'iga, tuleb kaalutleda lopinaviiri/ritonaviiiri annuse suurendamist kuni 300/75 mg/m <sup>2</sup> kaks korda ööpäevas söögi ajal, eriti selliste patsientide puhul, kel võib kahtlustada tundlikkuse vähenemist lopinaviirile/ritonaviiirile.

Ritonaviir 600 mg 2 korda ööpäevas	Ritonaviiri AUC ↔ 0,92 (0,79...1,07) Ritonaviiri C <sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,76...1,14) Ritonaviiri C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,78...1,07)  Nevirapiin: samaaegse ritonaviiri manustamisega ei kaasne nevirapiini plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulisi muutusi.	Ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Sakvinaaviir/ritonaviir	Piiratud andmed, mis on olemas ritonaviiri abil võimendatud sakvinaaviiri pehmete želatiinkapslite kohta, ei osuta mingile kliiniliselt olulisele koostoimele ritonaviiri abil võimendatud sakvinaaviiri ja nevirapiini vahel.	Sakvinaaviiri/ritonaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Tipranaviir/ritonaviir 500/200 mg 2 korda ööpäevas	Spetsiifilisi ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Piiratud andmed, mis on saadud HIV-nakkusega patsientide IIa faasi uuringust, on näidanud kliiniliselt mitteolulist, 20%-list TPV C <sub>min</sub> langust	Tipranaviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>HIV sisenemise inhibiitorid</b>		
Enfuvirtiid	Metabolismiteest tulenevalt ei ole enfuvirtiidi ja nevirapiini vahel oodata kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.	Enfuvirtiidi ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Maravirok 300 mg üks kord ööpäevas	Maraviroki AUC ↔ 1,01 (0,6...1,55) Maraviroki C <sub>min</sub> MT Maraviroki C <sub>max</sub> ↔ 1,54 (0,94...2,52) võrreldes kontrollrühmaga  Nevirapiini kontsentratsioone pole mõõdetud, koostoimeid pole oodata.	Maraviroki ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>Integraasi inhibiitorid</b>		
Elvitegraviir/ kobitsistaat	Koostoimet ei ole uuritud. Kobitsistaat, mis on tsütokroom P450 3A inhibiitor, inhibeerib oluliselt maksaensüüme nagu ka teisi metabolismiteid. Seega on samaaegse manustamise tulemuseks tõenäoliselt kobitsistaadi ja Viramune'i plasmatasemete muutus.	Viramune'i manustamist samaaegselt elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooniga ei soovitata (vt lõik 4.4).
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas	Kliinilised andmed puuduvad. Raltegraviiri metabolismiteest tulenevalt pole koostoimeid oodata.	Raltegraviiri ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
<b>Antibiootikumid</b>		
Klaritromütsiin 500 mg 2 korda ööpäevas	Klaritromütsiini AUC ↓ 0,69 (0,62...0,76) Klaritromütsiini C <sub>min</sub> ↓ 0,44 (0,30...0,64) Klaritromütsiini C <sub>max</sub> ↓ 0,77 (0,69...0,86)	Tsirkuleeriva klaritromütsiini kogus vähenes märkimisväärselt. Tsirkuleeriva 14-OH metaboliidi kogus suurenes. Kuna klaritromütsiini aktiivsel metaboliidil on vähenenud aktiivsus <i>Mycobacterium avium</i> -

	<p>Metaboliit 14-OH klaritromütsiini AUC ↑ 1,42 (1,16...1,73)  Metaboliit 14-OH klaritromütsiini C<sub>min</sub> ↔ 0 (0,68...1,49)  Metaboliit 14-OH klaritromütsiini C<sub>max</sub> ↑ 1,47 (1,21...1,80)</p> <p>Nevirapiini AUC ↑ 1,26  Nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 1,28  Nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 1,24  võrreldes kontrollrühmaga.</p>	<p><i>intracellulare</i> kompleksi vastu, võib üldine patogeenvastane aktiivsus muutuda. Tuleb kaalutleda klaritromütsiini alternatiivide – nt asitromütsiini – kasutamist. Soovitav on tähelepanelik jälgimine maksafunktsiooni hälvete osas.</p>
<p>Rifabutiin  150 või 300 mg üks kord ööpäevas</p>	<p>Rifabutiini AUC ↑ 1,17 (0,98...1,40)  Rifabutiini C<sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,84...1,37)  Rifabutiini C<sub>max</sub> ↑ 1,28 (1,09...1,51)</p> <p>Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini AUC ↑ 1,24 (0,84...1,84)  Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini C<sub>min</sub> ↑ 1,22 (0,86...1,74)  Metaboliit 25-O-desatsetüülrifabutiini C<sub>max</sub> ↑ 1,29 (0,98...1,68)</p> <p>Registreeriti kliiniliselt mitteolulist nevirapiini kliirensi tõusu (9% võrra), võrreldes varasemate andmetega.</p>	<p>Märkimisväärset toimet rifabutiini ja Viramune'i FK parameetritele ei ole täheldatud. Rifabutiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata. Siiski, seoses suure patsientide-vahelise erinevusega võivad mõnel patsiendil esineda suured tsirkuleeriva rifabutiini kontsentratsiooni tõusud, mistõttu nad võivad olla enim ohustatud rifabutiini toksilisusest. Seetõttu tuleb samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik.</p>
<p>Rifampitsiin  600 mg üks kord ööpäevas</p>	<p>Rifampitsiini AUC ↔ 1,11 (0,96...1,28)  Rifampitsiini C<sub>min</sub> MT  Rifampitsiini C<sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,91...1,22)</p> <p>Nevirapiini AUC ↓ 0,42  Nevirapiini C<sub>min</sub> ↓ 0,32  Nevirapiini C<sub>max</sub> ↓ 0,50  võrreldes kontrollrühmaga.</p>	<p>Rifampitsiini ja Viramune'i ei soovitata samaaegselt kasutada (vt lõik 4.4). Arstid, kel on vaja ravida kaasuvat tuberkuloosi infektsiooni põdevat ja Viramune'i sisaldavat raviskeemi saavat patsienti, võiksid kaalutleda rifabutiini samaaegset kasutamist.</p>
<p><b>Seentevastased ained</b></p>		
<p>Flukonasool  200 mg üks kord ööpäevas</p>	<p>Flukonasooli AUC ↔ 0,94 (0,88...1,01)  Flukonasooli C<sub>min</sub> ↔ 0,93 (0,86...1,01)  Flukonasooli C<sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85...0,99)</p> <p>Tsirkuleeriva nevirapiini hulk: ↑100%, võrreldes kontrollrühmaga, kus kasutati nevirapiini monoterapiat.</p>	<p>Kuna esineb tsirkuleeriva Viramune'i koguse suurenemise oht, tuleb olla eriti tähelepanelik, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt, ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.</p>
<p>Itrakonasool  200 mg üks kord ööpäevas</p>	<p>Itrakonasooli AUC ↓ 0,39  Itrakonasooli C<sub>min</sub> ↓ 0,13  Itrakonasooli C<sub>max</sub> ↓ 0,62</p> <p>Nevirapiin : Nevirapiini farmakokineetilistes parameetrites ei esinenud märkimisväärset erinevust.</p>	<p>Kui neid kaht ravimit kasutatakse samaaegselt, tuleb kaalutleda itrakonasooli annuse suurendamise vajadust.</p>

Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas	Ketokonasooli AUC ↓ 0,28 (0,20...0,40) Ketokonasooli C <sub>min</sub> MT Ketokonasooli C <sub>max</sub> ↓ 0,56 (0,42...0,73)  Nevirapiini plasmakontsentratsioonid: ↑ 1,15...1,28, võrreldes kontrollrühmaga.	Ketokonasooli ja Viramune'i ei soovitata samaaegselt kasutada (vt lõik 4.4).
<b>KROONILISE B- JA C-HEPATIIDI VIIRUSEVASTASED RAVIMID</b>		
Adefoviir	<i>In vitro</i> uuringute tulemused näitasid adefoviiri nõrka antagonismi nevirapiini suhtes (vt lõik 5.1), mida ei kinnitanud kliinilised uuringud, mistõttu nevirapiini efektiivsuse vähenemist ei ole oodata. Adefoviir ei mõjustanud ühtki tavalist CYP isovormi, mis teadaolevalt osalevad inimesel ravimite metabolismis, ning eritub renaalselt. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Adefoviiri ja Viramune'i võib kasutada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
Entekaviir	Entekaviir ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide substraat, indutseerija ega inhibiitor. Entekaviiri metabolismiteest tulenevalt ei ole kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid oodata.	Entekaviiri ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Interferoonid (pegüleeritud interferoonid alfa 2a ja alfa 2b)	Interferoonid ei avalda teadaolevalt toimet CYP 3A4-le ega 2B6-le. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Interferoone ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Ribaviriin	<i>In vitro</i> uuringute tulemused näitasid ribaviriini nõrka antagonismi nevirapiini suhtes (vt lõik 5.1), mida ei kinnitanud kliinilised uuringud, mistõttu nevirapiini efektiivsuse vähenemist ei ole oodata. Ribaviriin ei inhibeerii tsütokroom P450 ensüüme ning toksikoloogilistest uuringutest ei ole saadud tõendeid, et ribaviriin indutseeriks maksaensüüme. Kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid ei ole oodata.	Ribaviriini ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
Telbivudiin	Telbivudiin ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümsüsteemi substraat, indutseerija ega inhibiitor. Telbivudiini metabolismiteest tulenevalt ei ole kliiniliselt olulisi ravimkoostoimeid oodata.	Telbivudiini ja Viramune'i tohib ilma annust kohandamata samaaegselt kasutada.
<b>ANTATSIIDID</b>		
Tsimetidiin	Tsimetidiin: märkimisväärset toimet tsimetidiini FK parameetritele ei ole täheldatud.  Nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 1,07	Tsimetidiini ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.

<b>ANTIAGREGANDID</b>		
Varfariin	Nevirapiini ja antiagregant varfariini koostoime on keerukas ning nende samaaegsel kasutamisel võib kaasneda nii hüübivusaja pikenemine kui lühenemine.	Antikoagulatsiooni taseme hoolikas jälgimine peab olema tagatud.
<b>KONTRATSEPTIIVID</b>		
Depoo-medroksü-progesteronatsetaat (DMPA) 150 mg iga 3 järel	DMPA AUC ↔ DMPA C <sub>min</sub> ↔ DMPA C <sub>max</sub> ↔  Nevirapiini AUC ↑ 1,20 Nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 1,20	Samaaegne Viramune'i manustamine ei muutnud DMPA ovulatsiooni pärssivaid toimeid. DMPA-d ja Viramune'i võib kasutada kombinatsioonis ilma annuseid kohandamata.
Etinüülöstradiool (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67...0,97) EE C <sub>min</sub> MT EE C <sub>max</sub> ↔ 0,94 (0,79...1,12)	Viramune'i saavatel naistel ei tohi kasutada suukaudseid hormonaalseid kontratseptiive kui ainsat rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.4). Ohutuse ja efektiivsuse suhtes ei ole koos Viramune'iga testitud hormonaalsete kontratseptiivide (suukaudsete või muude aplikatsioonivormide) sobivaid annuseid peale DMPA.
Noretisteroon (NET) 1,0 mg üks kord ööpäevas	NET AUC ↓ 0,81 (0,70...0,93) NET C <sub>min</sub> MT NET C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,73...0,97)	
<b>ANALGEETIKUMID/OPIOIDID</b>		
Metadoon Individaalne annustamine	Metadooni AUC ↓ 0,40 (0,31...0,51) Metadooni C <sub>min</sub> MD Metadooni C <sub>max</sub> ↓ 0,58 (0,50...0,67)	Metadoonile jäetud patsiente, kel alustatakse Viramune-ravi, tuleb jälgida võõrutusnähtude osas ning vajadusel metadooni annust korrigeerida.
<b>TAIMSED PREPARAADID</b>		
Naistepuna	Samaaegsel taimse preparaadi naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> ) kasutamisel võivad nevirapiini kontsentratsioonid seerumis väheneda. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide ja/või transportvalkude indutseerimisest naistepuna poolt.	Naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ja Viramune'i ei tohi samaaegselt kasutada (vt lõik 4.3). Kui patsient juba kasutab naistepuna, siis kontrollige nevirapiini kontsentratsiooni ja võimalusel ka viiruse hulka ning lõpetage naistepuna kasutamine. Pärast naistepuna kasutamise lõpetamist võib nevirapiini kontsentratsioon veres tõusta. Viramune'i annus võib vajada korrigeerimist. Indutseeriv toime võib kesta vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna manustamise lõpetamist.

Muu informatsioon:

Nevirapiini metaboliidid: inimese maksa mikrosoomide uuringud näitasid, et nevirapiini hüdroksüleeritud metaboliitide tekkimist ei mõjutanud dapsooni, rifabutiini, rifampitsiini ja

trimetoprim/sulfametoksasooli juuresolek. Ketokonasool ja erütromütsiin inhibeerisid oluliselt nevirapiini hüdroksüleeritud lõpp-produktide tekkimist.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilses eas naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised ei tohi kasutada ainsa eostumisvastase meetmena suukaudseid kontratseptiive, kuna nevirapiin võib nende ravimite kontsentratsioone plasmas alandada (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

##### Rasedus

Olemasolevad andmed rasedate kohta ei ole näidanud teratogeensust, embrüonaalset ega neonataalset toksilisust. Seni puuduvad muud olulised epidemioloogilised andmed. Tiinete rottide ja küülikutega läbiviidud reproduktiivsetes uuringutes ei leitud märgatavat teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Rasedate naiste adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud. Nevirapiini määramisel rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Kuna hepatotoksilisust esineb sagedamini naistel, kelle CD4 rakkude arv on üle 250 raku/mm<sup>3</sup> ja plasmas on tuvastatav HIV-1 RNA (vähemalt 50 koopiat/ml), tuleb raviotsuse langetamisel seda arvesse võtta (vt lõik 4.4).

##### Imetamine

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

##### Fertiilsus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati rottidel tõendeid fertiilsuse kahjustumise kohta.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad spetsiifilised uuringud autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime kohta. Siiski tuleb patsiente teavitada, et nevirapiinravi ajal võivad neil esineda kõrvaltoimed nagu väsimus. Seega tuleb soovitada autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik. Kui patsiendid tunnevad väsimust, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilises uuringus 1100.1486 (VERxVE) olid toimeainet prolongeeritult vabastava Viramune-raviga seotud kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks eelnevat ravi mitte saanud (sh toimeainet kiirelt vabastava vormiga sissejuhatavat faasi) patsientidel lööve, iiveldus, ebanormaalne maksafunktsiooni test, peavalu, väsimus, hepatiit, kõhuvalu, kõhulahtisus ja palavik. Seoses Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega ei ole täheldatud mingeid muid kõrvaltoimeid kui need, mis on eelnevalt selgunud Viramune toimeainet kiirelt vabastavate tablettide ja suukaudse suspensiooni kohta.

Nevirapiini turuletulekujärgsed kogemused on näidanud, et kõige tõsisemad kõrvaltoimed on: Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs, raske hepatiit / maksapuudulikkus ning reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida iseloomustavad lööbed koos üldiste sümptomitega nagu palavik, aralgia, müalgia and lümfadenopaatia, lisaks siseelundite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeenia ja neerupuudulikkus. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille ajal on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

##### Tabelisse kantud kõrvaltoimete kokkuvõte

Kirjeldataud on järgnevaid kõrvaltoimeid, mis võivad olla põhjuslikus seoses Viramune'i toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamisega. Allpool antud esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimete esialgsetel esinemissageduse määradel, mida täheldati Viramune'i toimeainet kiirelt vabastava (sissejuhataav faas, tabel 1) ja Viramune'i toimeainet prolongeeritult vabastava (randomiseeritud faas/säilitusfaas, tabel 2) koostise rühmades kliinilises uuringus 1100.1486, mis viidi läbi 1 068 patsiendil, kes olid eksponeeritud Viramune'ile tenofoviiri/emtritsitabiini foonil.



Sageduse määratlused põhinevad järgneval: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ )

### **Tabel 1: Sissejuhatav faas toimeainet kiirelt vabastava Viramune'iga**

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt granulotsütopeenia  
Harv aneemia

#### *Immuunsüsteemi häired*

Aeg-ajalt ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, urtikaaria), reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, anafülaktiline reaktsioon

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage peavalu

#### *Seedetrakti häired*

Sage kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus  
Aeg-ajalt oksendamine

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Aeg-ajalt ikterus, fulminantne hepatiit (mis võib lõppeda surmaga)  
Harv hepatiit (sh raskekujuline ja eluohtlik hepatotoksilisus) (0,09%)

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Sage lööve (6,7%)  
Aeg-ajalt Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermise nekrolüüs (mis võib lõppeda surmaga) (0,2%), angioödeem, urtikaaria

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt liigesvalu, lihaskoevalu

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage väsimus, palavik

#### *Uuringud*

Aeg-ajalt ebanormaalne maksafunktsiooni test (alaniinaminotransferaasi tõus; transaminaaside tõus; aspartaataminotransferaasi tõus;  $\gamma$ -glutamüültransferaasi tõus; maksaensüümide tõus; hüpertransaminaseemia), fosfori langus veres, vererõhu tõus

### **Tabel 2: Säilitusfaas Viramune toimeainet prolongeeritult vabastava vormiga**

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt aneemia, granulotsütopeenia

#### *Immuunsüsteemi häired*

Aeg-ajalt ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, urtikaaria); reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, anafülaktiline reaktsioon

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage peavalu

#### *Seedetrakti häired*

Sage kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Sage hepatiit (sh raskekujuline ja eluohtlik hepatotoksilisus) (1,6%)

Aeg-ajalt ikterus, fulminantne hepatiit (mis võib lõppeda surmaga)

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Sage lööve (5,7%)

Aeg-ajalt Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermise nekrolüüs (mis võib lõppeda surmaga) (0,6%), angioödem, urtikaaria

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt liigesvalu, lihasvalu

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage väsimus

Aeg-ajalt palavik

#### *Uuringud*

Sage ebanormaalne maksafunktsiooni test (alaniinaminotransferaasi tõus; transaminaaside tõus; aspartaataminotransferaasi tõus;  $\gamma$ -glutamüültransferaasi tõus; maksaensüümide tõus; hüpertransaminaseemia), fosfori langus veres, vererõhu tõus

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgmised kõrvaltoimed tehti kindlaks teistes nevirapiini uuringutes või registreerimisjärgse jälgimise käigus, kuid neid ei täheldatud randomiseeritud, kontrollitud kliinilises uuringus 1100.1486.

Kuna granulotsütopeeniat, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, anafülaktilist reaktsiooni, ikterust, fulminantset hepatiiti (mis võib lõppeda letaalselt), urtikaariat, fosfori taseme langust veres ja vererõhu tõusu Viramune'i toimeainet kiirelt vabastava vormi sissejuhatava faasi jooksul ei täheldatud uuringus 1100.1486, hinnati esinemissageduse kategooriat statistilise kalkulatsiooni alusel, mis põhines patsientide koguarvul, kes said nevirapiini kiirelt vabanevat vormi sissejuhatava faasi jooksul randomiseeritud, kontrollitud kliinilises uuringus 1100.1486 (n = 1 068).

Vastavalt sellele – kuna aneemiat, granulotsütopeeniat, anafülaktilist reaktsiooni, ikterust, Stevensi-Johnsoni sündroomi/epidermise toksilist nekrolüüsi (mis võib lõppeda letaalselt), angioödeemi, fosfori taseme langust veres ja vererõhu tõusu Viramune'i toimeainet prolongeeritult vabastava vormi säilitusfaasi jooksul ei täheldatud uuringus 1100.1486, hinnati esinemissageduse kategooriat statistilise kalkulatsiooni alusel, mis põhines patsientide koguarvul, kes said nevirapiini prolongeeritult vabanevat vormi randomiseeritud, kontrollitud kliinilise uuringu 1100.1486 (n = 505) säilitusfaasi jooksul.

#### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Kui nevirapiini on kasutatud koos teiste retroviirusevastaste ravimitega, on täheldatud ka järgmisi kõrvaltoimeid: pankreatiit, perifeerne neuropaatia ja trombotsütopeenia. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kaasnenud teiste retroviirusevastaste ravimitega ning need võivad esineda, kui nevirapiini kasutatakse kombinatsioonis teiste preparaatidega, kuid on ebatõenäoline, et need toimed on tingitud nevirapiin-ravist. Harva on registreeritud maksa- ja neerupuudulikkuse sündroomide.

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäirete (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) esinemist, kuid nende tekkeni on registreeritud varieeruvat aega ning need juhtumid võivad esineda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt. lõik 4.4).

## *Nahk ja nahaalused koed*

Kõige tavalisem nevirapiini kliiniline toksilisuse ilming on lööve. Lööbed on tavaliselt kerged kuni keskmise raskusega, makulopapulaarsed erüteemsed nahalööbed, koos sügelemisega või ilma selleta, paiknedes kerel, näos ja jäsemetel. Kirjeldatud on ülitundlikkust (sh anafülaktilist reaktsiooni, angioödeemi ja urtikaariat). Lööbed tekivad üksi või ravimile reaktsiooni kontekstis koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida iseloomustavad lööbele lisanduvad üldsümptomid nagu palavik, artralgia, müalgia ja lümfadenopaatia, lisaks siseorganite häired nagu hepatiit, eosinofiilia, granulotsütopeenia ja neerufunktsiooni häire.

Nevirapiin ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud raskete ja eluohtlike nahareaktsioonide tekkimist, nende hulka kuuluvad Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). On registreeritud letaalse lõppega Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimile reaktsiooni juhte. Suurem osa rasketest löövetest tekkis ravi esimese 6 nädala jooksul, mõned patsiendid vajasisid hospitaliseerimist, üks patsient vajab kirurgilist operatsiooni (vt lõik 4.4).

Uuringus 1100.1486 (VERxVE) said varasema retroviirusevastase ravita patsiendid 14 päeva jooksul sissejuhatavat kiirelt vabanevat Viramune'i annust 200 mg üks kord ööpäevas (n=1 068) ning randomiseeriti seejärel kas kiirelt vabaneva Viramune'i annusele 200 mg kaks korda ööpäevas või prolongeeritult vabaneva Viramune'i annusele 400 mg üks kord ööpäevas. Kõik patsiendid said foonraviks tenofoviiri + emtritsitabiini. Ohutusandmed hõlmasid kõiki patsiendivisiite kuni selle ajahetkeni, mil viimasel patsiendil täitus 144 uuringunädalat. Need hõlmavad ka patsiendivisiitide ohutusandmeid avatud jätku-uuringus pärast 144 nädalat (millesse võisid lülituda mõlema ravirühma patsiendid, kes olid läbinud 144-nädalase pimefaasi). Sissejuhatavas faasis kiirelt vabaneva Viramune'iga esines 1,1%-l patsientidest raskekujulist või eluohtlikku löövet, mida peeti seotuks nevirapiinaraviga. Randomiseeritud faasi jooksul esines raskekujuline nahalööve toimeainet kiiresti vabastava Viramune'i rühmas 1,4%-l ja toimeainet prolongeeritult vabastava Viramune'i rühmas 0,2%-l patsientidest. Selle uuringu randomiseeritud faasi kestel ei täheldatud eluohtliku (4. astme) lööbe juhtusid, mida oleks seostatud Viramune'iga. Uuringus registreeriti kuus Stevensi-Johnsoni sündroomi juhtumit, millest kõik peale ühe esinesid nevirapiinravi esimese 30 päeva jooksul.

Uuringus 1100.1526 (TRANxITION) randomiseeriti patsiendid, kes said vähemalt 18 nädala jooksul raviks kiirelt vabanevat Viramune'i 200 mg kaks korda ööpäevas, kas prolongeeritult vabanevale Viramune'ile 400 mg üks kord ööpäevas (n=295) või jäeti endisele ravile kiirelt vabaneva Viramune'iga (n=148). Selles uuringus ei täheldatud kummaski ravirühmas 3. või 4. astme löövet.

## *Maks ja sapiteed*

Kõige sagedamini täheldatud laboratoorsete näitajate kõrvalekalded on maksafunktsiooni näitajate (LFT-de) taseme tõusud, mille hulka kuuluvad ALAT, ASAT, GGT aktiivsus, totaalne bilirubiini kontsentratsioon ja aluselise fosfataasi aktiivsus. Kõige sagedasemad on asümptomaatilised GGT aktiivsuse tõusud. Kirjeldatud on ikteruse juhte. Viramune ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud hepatiidi juhte (raskeid ja eluohtlikke maksakahjustusi, kaasa arvatud fataalne fulminantne hepatiit). Suures kliinilises uuringus, kus 1121 patsienti said nevirapiin ravi keskmise kestvusega rohkem kui üks aasta, oli risk raske maksakahjustuse tekkeks 1,2% (versus 0,6% platseebo grupis). Parimaks raske maksakahjustuse ennustajaks oli maksafunktsiooni näitajate kõrge tase enne ravi algust. Ravi esimesed 18 nädalat on kriitiline periood, mille ajal on oluline patsientide hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Uuringus 1100.1486 (VERxVE) said varasema ravita patsiendid sissejuhatava annusena kiirelt vabanevat Viramune'i 200 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul ning randomiseeriti seejärel kas kiirelt vabanevale Viramune'ile 200 mg kaks korda ööpäevas või prolongeeritult vabanevale Viramune'ile 400 mg üks kord ööpäevas. Kõik patsiendid said foonravina tenofoviiri + emtritsitabiini. Nimistusse kantud naispatsientidel oli CD4 arv <250 raku/mm<sup>3</sup> ja meespatsientidel <400 raku/mm<sup>3</sup>. Selles uuringus koguti prospektiivselt andmeid maksa häirete potentsiaalsete sümptomite kohta. Ohutusandmed sisaldavad kõiki patsiendivisiite ajani, mil viimasel patsiendilt täitus 144 uuringunädalat. Sümptomaatiliste maksa häirete esinemissagedus kiirelt vabaneva Viramune'i

sissejuhatava faasi jooksul oli 0,5%. Pärast sissejuhatavat perioodi oli sümptomaatiliste maksa häirete esinemissagedus kiirelt vabaneva Viramune'i rühmas 2,4% ja prolungeeritult vabaneva Viramune'i rühmas 1,6%. Üldiselt oli VERxVE nimistusse kantud naistel ja meestel võrreldav sümptomaatiliste maksa häirete esinemissagedus.

Uuringus 1100.1526 (TRANxITION) ei täheldatud kummaski ravirühmas 3. ega 4. astme kliinilisi maksa häireid.

#### Lapsed

361 pediaatrilise patsiendiga, kellest enamus sai kombineeritud ravi ZDV ja/või ddI-ga, Viramune toimeainet kiiresti vabastavate tablettide ja suukaudse suspensiooniga läbiviidud kliinilise uuringu kogemusel põhinevalt olid seoses nevirapiiniga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed samasugused nagu täiskasvanuil. Lastel täheldati sagedamini granuloütöopeeniat. Avatud kliinilises uuringus (ACTG 180) esines granuloütöopeeniat, mida seostati ravimiga, 5 patsiendil 37-st (13,5%). Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus ACTG 245 oli ravimiga seotud raske granuloütöopeenia esinemissagedus 5/305 (1,6%). Selles patsientide populatsioonis on kirjeldatud üksikuid Stevensi-Johnsoni sündroomi või Stevensi-Johnsoni sündroomi / toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhte.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Nevirapiini üleannusele ei ole teada ühtegi antidooti. Kirjeldatud on üleannustamise juhte Viramune'i toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi kogustega 800 kuni 6000 mg päevas kuni 15 päeva jooksul. Patsientidel on tekkinud turse, sölmeline erüteem, väsimus, palavik, peavalu, unetus, iiveldus, kopsu infiltraadid, lööve, peeringlus, oksendamine, transaminaaside aktiivsuse tõus ja kehakaalu langus. Kõik need nähud taandusid Viramune'i manustamise lõpetamisel.

#### Lapsed

Registreeritud on üks suur, tahtmatu üleannustamine vastsündinule. Manustatud annus oli 40-kordne soovituslik annus, mis on 2 mg/kg/ööpäevas. Täheldati erandlikku neutropeeniat ja hüperlaktateemiat, mis kadus spontaanselt ühe nädala jooksul ilma igasuguste kliiniliste tüsistusteta. Ühe aasta pärast oli lapse areng normaalne.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Viirustevastased ained süsteemseks kasutamiseks, mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood J05AG01.

#### Toimemehhanism

Nevirapiin on HIV-1 NNRTI (mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor). Nevirapiin on HIV-1 pöördtranskriptaasi mittekonkureeriv inhibiitor, kuid ta ei avalda bioloogiliselt märkimisväärset inhibeerivat toimet HIV-2 pöördtranskriptaasile ega eukarüootsetele DNA polümeraasidele  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ja  $\delta$ .

#### Viirusevastane toime *in vitro*

Nevirapiinil ilmnes keskmine EC<sub>50</sub> väärtus (50% inhibeeriv kontsentratsioon) 63 nm A, B, C, D, F, G ja H klaadidest pärinevate HIV-1 isolaatide M rühma kogumi ja inimloote neerude 293 rakus replitseeruvate tsirkuleerivate rekombinantsete vormide (CRF) CRF01\_AE, CRF02\_AG ja CRF12\_BF vastu. Kahte tuhandet üheksasada kahtekümmend kolme (2 923) peamiselt B alamtüübi HIV-1

kliinilist isolaati hõlmavas kogumis oli keskmine EC<sub>50</sub> väärtus 90 nm. Samasugused EC<sub>50</sub> väärtused saadakse, kui nevirapiini viirusevastast toimet mõõdetakse perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes, monotsüütsetes makrofaagides või lümfoblastoidsetes rakuliinides. Nevirapiin ei avaldanud viirusevastast toimet rakukultuurides O rühma HIV-1 isolaatide ega HIV-2 isolaatide vastu.

Nevirapiinil koos efavirensiga ilmnes tugev antagonistlik HIV-1 vastane aktiivsus *in vitro* (vt lõik 4.5), mis summeerus proteaasi inhibiitori ritonaviiri või HIV sünteesi inhibiitori enfuvirtiidi antagonistlike toimetega. Nevirapiinil tõestati summeeruv või sünergistlik HIV-1 vastane aktiivsus kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite amprenaviiri, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, sakvinaviiri ja tipranaviiri ning nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite abakaviiri, didanosini, emtritsitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiiniga. *In vitro* toimisid nevirapiini HIV-1 vastasele aktiivsusele antagonistlikult HBV-vastane ravim adefoviir ja HCV-vastane ravim ribaviirin.

### Resistentsus

Rakukultuuris tekivad nevirapiini suhtes vähenenud tundlikkusega (100...250 korda) HIV-1 isolaadid. Genotüübi analüüs näitas mutatsioone HIV-1 pöördtranskriptaasi geenides Y181C ja/või V106A, olenevalt kasutatud viirusetüvest ja rakuliinist. Rakukultuuris nevirapiiniresistentsuse tekkimiseni kuluv aeg ei muutunud, kui ravivalik hõlmas nevirapiini kombinatsioonis mitme teise NNRTI-ga.

Genotüübi analüüs isolaatidega, mis olid saadud varasemat retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt, kel esines viroloogiline ebaõnnestumine (n=71) pärast 48-nädalast ravi nevirapiiniga üks kord ööpäevas (n=25) või kaks korda ööpäevas (n=46) kombinatsioonis lamivudiini ja stavudiiniga, näitas, et vastavalt 8 patsiendilt 25-st ja 23 patsiendilt 46-st saadud isolaadid sisaldasid vähemalt üht järgmistest NNRTI-resistentsusega seotud asendustest: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ja M230L.

Genotüübi analüüs viidi läbi isolaatidega, mis olid võetud 86-lt varasemat retroviirusevastast ravi mitte saanud patsiendilt, kes olid katkestanud VERxVE uuringu (1100.1486) pärast viroloogilist ebaõnnestumist (tagasilöökk, osaline vastus) või kõrvaltoime tõttu või kel esines uuringu käigus viiruse hulga ajutine tõus. Kiirelt vabanevat Viramune'i kaks korda ööpäevas või prolongeeritult vabanevat Viramune'i üks kord ööpäevas koos tenofoviiri ja emtritsitabiiniga saanud patsientide proovide analüüs näitas, et 50 patsiendilt saadud isolaadid sisaldasid resistentsuse mutatsioone, mida võis oodata nevirapiinil põhineva ravirežiimi puhul. Neist 50 patsiendist arenes 28-l resistentsus efavirensile ja 39-l etraviriinile (kõige sagedamini esilekerkiv resistentsuse mutatsioon oli Y181C). Kasutatud koostisest (toimeainet kiirelt vabastav kaks korda ööpäevas või toimeainet prolongeeritult vabastav üks kord ööpäevas) lähtuvalt erinevusi ei esinenud.

Ravi ebaõnnestumisel täheldatud mutatsioonid olid sellised, mida võis oodata nevirapiinipõhise režiimi puhul. Tuvastati kaks uut asendust koodonites, mis olid eelnevalt seotud nevirapiiniresistentsusega: Y181I ühel patsiendil prolongeeritult vabaneva Viramune'i rühmast ja Y188N ühel patsiendil kiirelt vabaneva Viramune'i rühmast.. Nevirapiiniresistentsust kinnitati fenotüübi alusel.

### Ristresistentsus

*In vitro* on täheldatud kiiret HIV tüvede tekkimist, mis on NNRTIde suhtes ristuvalt resistentsed. Pärast nevirapiini viroloogilist ebaõnnestumist on oodata ristuvat resistentsust efavirensi suhtes. Olenevalt resistentsustestide tulemustest, võib seejärel kasutada etraviriini sisaldavat raviskeemi. Ristuv resistentsus nevirapiini ja kas HIV proteaasi inhibiitorite, HIV integraasi inhibiitorite või HIV sisenemise inhibiitorite vahel on ebatõenäoline, kuna selles osalevate ensüümide sihtmärgid on erinevad. Samuti on nevirapiini ja NRTIde vahelise ristuva resistentsuse võimalus väike, kuna molekulidel on erinevad pöördtranskriptaasile seondumise kohad.

### Kliinilised tulemused

Viramune'i mõju on hinnatud nii eelnevat ravi saanud kui ka mitte saanud patsientidel.

### Kliinilised uuringud toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega

Viramune toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide kliiniline efektiivsus põhineb 48 nädala andmetel, mis saadi randomiseeritud, topeltpimedast, topeltimitatsiooniga 3. faasi uuringust (VERxVE – uuring 1100.1486) varasemat ravi mitte saanud patsientidega, ning 24 nädala andmetel, mis saadi randomiseeritud, avatud uuringust patsientidega, kes viidi üle Viramune toimeainet kiirelt vabastavate tablettidelt (kaks korda ööpäevas) Viramune toimeainet prolungeeritult vabastavatele tablettidele (üks kord ööpäevas) (TRANxITION – uuring 1100.1526).

#### *Varasemat ravi mitte saanud patsiendid*

VERxVE (uuring 1100.1486) on 3. faasi uuring, milles said varasemat ravi mitte saanud patsiendid 14 päeva jooksul kiirelt vabanevat Viramune'i 200 mg üks kord ööpäevas ning randomiseeriti seejärel kas kiirelt vabanevale Viramune'ile 200 mg kaks korda ööpäevas või prolungeeritult vabanevale Viramune'ile 400 mg üks kord ööpäevas. Kõik patsiendid said foonravina tenofoviiri + emtritsitabiini. Randomiseerimine stratifitseeriti HIV-1 RNA taseme sõelumise abil ( $\leq 100\,000$  koopiat/ml ja  $>100\,000$  koopiat/ml). Valikulised demograafilised ja esialgsed haiguse karakteristikumid on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1: Demograafilised ja esialgsed haiguse karakteristikumid uuringus 1100.1486**

	<b>Viramune kiirelt vabanev n=508*</b>	<b>Viramune prolungeeritult vabanev n=505</b>
<b>Sugu</b>		
- Mees	85%	85%
- Nais	15%	15%
<b>Rass</b>		
- Valge	74%	77%
- Must	22%	19%
- Aasia	3%	3%
- Muu**	1%	2%
<b>Regioon</b>		
- Põhja-Ameerika	30%	28%
- Euroopa	50%	51%
- Ladina-Ameerika	10%	12%
- Aafrika	11%	10%
<b>HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> koopiat/ml) algväärtus plasmas</b>		
- Keskmine (SH)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- $\leq 100\,000$	66%	67%
- $>100\,000$	34%	33%
<b>CD4 arvu (rakku/mm<sup>3</sup>) algväärtus</b>		
- Keskmine (SH)	228 (86)	230 (81)
<b>HIV-1 alatüüp</b>		
- B	71%	75%
- Mitte-B	29%	24%

\* Hõlmab 2 patsienti, kes randomiseeriti, kuid ei saanud kordagi “pimedaid” ravimpreparaate.

\*\* Hõlmab indiaanlasi/Alaska põliselanikke ja Hawaii/Vaikse ookeani saarte elanikke.

Tabelis 2 on kirjeldatud 48 nädala tulemused VERxVE uuringust (1100.1486). Need tulemused hõlmavad kõiki patsiente, kes randomiseeriti pärast 14-päevast sissejuhatust toimeainet kiirelt vabastava Viramune'iga ning said vähemalt ühe annuse “pimedat” uuringuravimit.

**Tabel 2: 48. nädala tulemused uuringus 1100.1486\***

	<b>Viramune kiirelt vabanev n=506</b>	<b>Viramune prolongeeritult vabanev n=505</b>
Viroloogiline vastus (HIV-1 RNA <50 koopiat/ml)	75,9%	81,0%
Viroloogiline ebaõnnestumine	5,9%	3,2%
- 48 nädala jooksul mitte ühtki supressiooni	2,6%	1,0%
- Tagasilööök	3,4%	2,2%
Lõpetas uuringu enne 48 nädalat	18,2%	15,8%
- Surm	0,6%	0,2%
- Kõrvaltoimed	8,3%	6,3%
- Muu**	9,3%	9,4%

\* Hõlmab patsiente, kes said pärast randomiseerimist vähemalt ühe annuse “pimedat” uuringuravimit. Sissejuhatava perioodi jooksul ravi lõpetanud patsiendid on välja jäetud.

\*\* Hõlmab patsiente, kes olid jälgimiseks kadunud, võtsid nõusoleku tagasi, ei soostunud raviga, kel puudus ravimi efektiivsus, kes rasestusid jms.

48. nädalal oli keskmine muutus esialgse CD4 rakkude arvu kiirelt vabaneva Viramune’i rühmas 184 rakku/mm<sup>3</sup> ja prolongeeritult vabaneva Viramune’i rühmas 197 rakku/mm<sup>3</sup>.

Tabelis 3 on esitatud 48-nädalase uuringu 1100.1486 tulemused (pärast randomiseerimist) esialgse viiruse hulga järgi.

**Tabel 3: Uuringu 1100.1486 tulemused 48 nädala pärast esialgse viiruse koguse järgi\***

	<b>Ravivastuste arv/koguarv (%)</b>		<b>Erinevus %-des (95% CI)</b>
	<b>Viramune kiirelt vabanev</b>	<b>Viramune prolongeeritult vabanev</b>	
Esialgne HIV-1 viiruse koguse kiht (koopiat/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)
<b>Kokku</b>	<b>384/506 (75,9%)</b>	<b>409/505 (81,0%)</b>	<b>4,9 (-0,1; 10,0)**</b>

\* Hõlmab patsiente, kes said pärast randomiseerimist vähemalt ühe annuse “pimedat” uuringuravimit. Sissejuhatava perioodi jooksul ravi lõpetanud patsiendid on välja arvatud.

\*\* Põhineb Cochrani statistikal jätkuvuse korrigeerimisega hälbe kalkuleerimise kohta

Uuringus 1100.1486 (sh sissejuhatavas faasis) vaadeldud ravivastusega patsientide koguprotsent, hoolimata kasutatud ravivormist, on 793/1 068 = 74,3%. Nimetaja 1 068 hõlmab 55 patsienti, kes lõpetasid ravi sissejuhatavas faasis, ja kaht patsienti, kes randomiseeriti, kuid ei saanud kordagi randomiseeritud annust. Lugeja 793 kajastab arvuliselt patsiente, kel esines ravivastus 48 nädala pärast (384 toimeainet kiirelt vabastava ja 409 toimeainet prolongeeritult vabastava ravimi rühmast).

*Lipiidid, muutus algväärtusest*

Lipiidide koguse muutus algväärtusest tühja kõhu korral on näidatud tabelis 4.

**Tabel 4: Kokkuvõtte lipiidide laboratoorsetest väärtustest esialgselt (sõeluuring) ja 48-nädalase uuringu 1100.1486 lõpus**

	<b>Viramune kiirelt vabanev</b>			<b>Viramune prolongeeritult vabanev</b>		
	<b>Algväärtus (keskmine) n=503</b>	<b>48. nädal (keskmine) n=407</b>	<b>Muutuse protsent* n=406</b>	<b>Algväärtus (keskmine) n=505</b>	<b>48. nädal (keskmine) n=419</b>	<b>Muutuse protsent* n=419</b>

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
Üldkolesterool (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Üldkolesterool/HDL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Triglütseriidid (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

\* Muutuse protsent on patsiendipuhuse algnäidust muutuste mediaan nii patsientide algnäitude kui 48. nädala näitude kohta ning ei ole lihtne algnäidu ja 48. nädala keskmiste väärtuste erinevus.

*Patsientide üleviimine* Viramune toimeainet kiirelt vabastavalt vormilt Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavale vormile TRANxITION (uuring 1100.1526) on 3. faasi uuring, milles hinnatakse ohutust ja viirusevastast aktiivsust patsientidel, kes lülituvad Viramune toimeainet kiirelt vabastavalt vormilt Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavale vormile. Selles avatud uuringus randomiseeriti 443 patsienti, kes olid juba viirusevastasel ravirežiimil kiirelt vabaneva Viramune'iga 200 mg kaks korda ööpäevas ja kelle HIV-1 RNA oli alla 50 koopia/ml, suhtes 2:1 prolongeeritult vabanevale Viramune'ile 400 mg üks kord ööpäevas või kiirelt vabanevale Viramune'ile 200 mg kaks korda ööpäevas. Ligikaudu pool patsientidest said foonravina tenofoviiri + emtritsitabiini ning ülejäänud patsiendid said abakaviirsulfaati + lamivudiini või zidovudiini + lamivudiini. Ligikaudu pool patsientidest olid enne uuringusse 1100.1526 lülitumist olnud vähemalt 3 aastat eksponeeritud Viramune toimeainet kiirelt vabanevale vormile.

24 nädalat pärast randomiseerimist TRANxITION uuringus tuvastati 92,6%-l kiirelt vabanevat Viramune'i 200 mg kaks korda ööpäevas ja 93,6%-l prolongeeritult vabanevat Viramune'i 400 mg üks kord ööpäevas saanud patsientidest jätkuvalt HIV-1 RNA tase < 50 koopia/ml.

### Lapsed

Lõuna-Aafrikas läbiviidud uuringu BI 1100.1368 48 nädala analüüsi tulemused kinnitasid, et nevirapiini annused 4/7 mg/kg ja 150 mg/m<sup>2</sup> olid hästi talutavad ning efektiivsed varasemat retroviirusevastast ravi mitte saanud pediaatrilistel patsientidel. Mõlema annuse rühmas täheldati 48 nädala jooksul märkimisväärset paranemist CD4+ rakkude protsendi osas. Samuti olid mõlemad annustamisrežiimid efektiivsed viiruse taseme langetamise osas. Selles 48-nädalases uuringus ei täheldatud kummaski annuserühmas mingeid ootamatuid ohutuse leide.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine: nevirapiini farmakokineetikat on uuritud prolongeeritult vabaneva Viramune'i ühekordse annuse uuringus (uuring 1100.1485) 17 tervel vabatahtlikul. Nevirapiini suhteline biosaadavus, annustades ühe 400 mg Viramune toimeainet prolongeeritult vabastava tableti, võrrelduna kahe 200 mg Viramune toimeainet kiirelt vabastava tabletiga, oli ligikaudu 75%. Nevirapiini keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas oli 2 060 ng/ml, mõõdetuna keskmiselt 24,5 tundi pärast 400 mg Viramune toimeainet prolongeeritult vabastava tableti manustamist.

Viramune toimeainet prolongeeritult vabastava vormi farmakokineetikat on uuritud ka korduvannuste farmakokineetika uuringus (uuring 1100.1489), millesse oli kaasatud 24 HIV-1 infektsiooniga patsienti, kes lülitusid pidevalt ravilt kiirelt vabaneva Viramune'iga prolongeeritult vabanevale Viramune'ile. Nevirapiini AUC<sub>0-24,ss</sub> ja C<sub>min,ss</sub>, mida mõõdeti 19 päeva pärast Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamist tühja kõhuga üks kord ööpäevas, olid vastavalt ligikaudu 80% ja 90% AUC<sub>0-24,ss</sub>-st ja C<sub>min,ss</sub>-st, mis tuvastati pärast Viramune 200 mg toimeainet kiirelt vabastavate tablettide manustamist kaks korda ööpäevas. Nevirapiini C<sub>min,ss</sub> geomeetriline keskmine oli 2 770 ng/ml.

Kui prolongeeritult vabanevat Viramune'i manustati koos rasvarikka toiduga, olid nevirapiini AUC<sub>0-24,ss</sub> ja C<sub>min,ss</sub> vastavalt ligikaudu 94% ja 98% AUC<sub>0-24,ss</sub>-st ja C<sub>min,ss</sub>-st, mis tuvastati pärast Viramune toimeainet kiirelt vabastavate tablettide manustamist. Erinevust, mida täheldati nevirapiini farmakokineetikas, kui Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette manustati tühja kõhu



või täis kõhu tingimustes, ei peeta kliiniliselt oluliseks. Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Mõned patsiendid on täheldanud oma väljaheites jäänuseid, mis võivad meenutada terveid tablette. Seni olemasolevatel andmetel tuginevalt ei ole tõestatud, et see mõjutaks ravivastust.

**Jaotumine:** nevirapiin on lipofiilne ning on füsioloogilise pH juures mitteioniseeritud. Pärast tervetele vabatahtlikele intravenooset manustamist oli nevirapiini jaotusruumala (V<sub>dss</sub>)  $1,21 \pm 0,09$  l/kg, mis näitab, et nevirapiin jaotub inimorganismis laialdaselt. Nevirapiin läbib kergesti platsenta ning seda leidub rinnapiimas. Nevirapiin on umbes 60% ulatuses seotud plasma valkudega, kui plasmakontsentratsioon on vahemikus 1...10 µg/ml. Nevirapiini kontsentratsioon inimese tserebrospinaalvedelikus (n = 6) oli 45% ( $\pm 5\%$ ) plasmakontsentratsioonist; see suhe on enam-vähem võrdne plasmavalkudega mitteseondunud fraktsiooniga.

**Biotransformatsioon ja eritumine:** inimese *in vivo* ja inimese maksa mikroosomide *in vitro* uuringud on näidanud, et nevirapiini biotransformeeritakse ulatuslikult tsütokroom P450 (oksüdatiivse) metabolismi kaudu mitmeteks hüdroksüleeritud metaboliitideks. Inimese maksa mikroosomide *in vitro* uuringutest on selgunud, et nevirapiini oksüdatiivset metabolismi vahendab peamiselt tsütokroom P450 isosüümide perekond CYP3A, kuigi teistel ensüümidel võib olla selles sekundaarne roll. Üldtasakaalu/eritumise uuringus manustati kaheksale tervele meessoost vabatahtlikule kaks korda päevas 200 mg nevirapiini kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni, seejärel manustati ühekordselt 50 mg <sup>14</sup>C-nevirapiini. Umbes  $91,4 \pm 10,5\%$  radioaktiivse märgistusega annusest suudeti tuvastada, enamus väljutati uriiniga ( $81,3 \pm 11,1\%$ ), esindades peamist ekskretsiooniteed võrreldes väljaheitega ( $10,1 \pm 1,5\%$ ). Rohkem kui 80% uriini radioaktiivsusest moodustus hüdroksüleeritud metaboliitide glükuroniidsetest konjugaatidest. Seega on tsütokroom P450 metabolism, glükuroniidsete konjugaatide ja glükuroniidsete metaboliitide ekskretsioon uriinis nevirapiini peamine biotransformatsiooni ja eliminatsiooni rada inimesel. Ainult väike fraktsioon ( $< 5\%$ ) radioaktiivsusest uriinis (mis vastas vähem kui 3%-le koguanusest) koosnes algainest; seega on renaalsel ekskretsioonil algaine eliminatsioonis vaid väike osa.

On näidatud, et nevirapiin on maksa tsütokroom P450 metaboolsete ensüümide indutseerija. Autoinduktsiooni farmakokineetikat iseloomustab umbkaudu 1,5 kuni 2 kordne suukaudselt manustatud ravimi kliirensi suurenemine, kui pärast 2...4 nädalast ühekordse annusega ravi minnakse üle annusele 200...400 mg/päevas. Autoinduktsioon põhjustab ka nevirapiini terminaalfaasi poolväärtusaja vastavat vähenemist plasmas umbes 45-lt tunnilt (ühekordse annuse korral) kuni umbes 25...30 tunnini pärast mitmekordset annust 200...400 mg/päevas.

**Neerukahjustus:** toimeainet kiirelt vabastava vormi nevirapiini ühekordse annuse farmakokineetikat on võrreldud 23-l patsiendil, nii kerge ( $50 \leq \text{CLcr} < 80$  ml/min), keskmise ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$  ml/min) kui ka raske ( $\text{CLcr} < 30$  ml/min) neerudüsfunksiooniga, neerupuudulikkusega või dialüüsi vajava neeruhaiguse lõppfaasiga (*end-stage renal disease* - ESRD) ja 8-l normaalse neerufunktsiooniga ( $\text{CLcr} > 80$  ml/min) patsiendil. Neerupuudulikkus (kerge, keskmine ja raske) ei põhjustanud nevirapiini farmakokineetika olulist muutumist. Siiski, dialüüsi vajava ESRD-ga patsientidel ilmnes pärast ühenädalast ekspositsiooniperioodi nevirapiini AUC 43,5%-line vähenemine. Tekkis ka nevirapiini hüdroksü-metaboliitide kuhjumine plasmas. Need tulemused näitavad, et pärast iga dialüüsiprotseduuri täiskasvanutel nevirapiini ravi täiendamine 200 mg toimeainet kiirelt vabastava tabletiga aitab korvata dialüüsi mõju nevirapiini kliirensile. Seevastu patsiendid, kellel on  $\text{CLcr} \geq 20$  ml/min, ei vaja nevirapiini annuse muutmist. Dialüüsravi saavatel neerufunktsiooni häirega lastel soovitatakse pärast iga dialüüsi manustada täiendavalt Viramune suukaudset suspensiooni või toimeainet kiirelt vabastavaid tablette annusena, mis vastab Viramune suukaudse suspensiooni või toimeainet kiirelt vabastavate tablettide 50%-sele soovituslikule ööpäevasele annusele, mis aitaks kompenseerida dialüüsi toimeid nevirapiini kliirensile. Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei ole neerufunktsiooni häirega patsientidel uuritud ning kasutada tuleks toimeainet kiiresti vabastavat Viramune'i.

*Maksakahjustus:* Viidi läbi tasakaalukontsentratsioonide uuring 46 patsiendiga, kel esines maksakahjustuse näitajana kerge (n=17; Ishaki skoor 1...2), mõõdukas (n=20; Ishaki skoor 3...4) või raske (n=9; Ishaki skoor 5...6, Child-Pugh' aste A 8 patsiendil, 1 patsiendil ei olnud Child-Pugh' kohaldatav) maksafibroos.

Uuritud patsiendid said retroviirusevastast ravi, milles sisaldus Viramune 200 mg toimeainet kiirelt vabastavad tabletid kaks korda ööpäevas, vähemalt 6 nädalat enne farmakokineetika analüüsimist, kusjuures keskmine ravi kestus oli 3,4 aastat. Selles mitmekordse annuse farmakokineetika uuringus nevirapiini ja viie oksüdatiivse metaboliidi farmakokineetika ei muutunud.

Siiski ligikaudu 15%-l maksafibroosiga patsientidest esinesid nevirapiini minimaalsed kontsentratsioonid üle 9 000 ng/ml (2-kordne tavaline keskmine minimaalne kontsentratsioon). Maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravimtoksilisuse ilmingute suhtes.

Viramune 200 mg toimeainet kiirelt vabastavate tablettide ühekordse annuse farmakokineetika uuring, milles jälgiti kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' aste A, n=6; Child-Pugh' aste B, n=4) HIV-negatiivseid patsiente, täheldati ühel astsiidiga Child-Pugh' aste B patsiendil nevirapiini AUC olulist suurenemist, mis viitab sellele, et halveneva maksafunktsiooni ja astsiidiga patsiendid võivad olla ohustatud nevirapiini kumuleerumisest süsteemses tsirkulatsioonis. Kuna nevirapiin indutseerib korduval manustamisel omaenda metabolismi, siis see ühekordse annuse uuring ei pruugi väljendada maksakahjustuse mõju korduva manustamise farmakokineetikale (vt lõik 4.4). Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud ning kasutada tuleks toimeainet kiiresti vabastavat Viramune'i.

#### *Sugu*

Rahvusvahelises 2NN uuringus Viramune toimeainet kiirelt vabastava vormiga viidi 1077 patsiendiga läbi populatsiooni farmakokineetika alluuring, mis hõlmas 391 naist. Naispatsientidel ilmnes 13,8% võrra väikesem nevirapiini kliirens kui meestel. Seda erinevust ei peeta kliiniliselt märkimisväärseks. Kuna kehakaal ega kehamassiindeks (KMI) ei mõjutanud nevirapiini kliirensit, siis soolist mõju ei saa seletada patsiendi suurusega.

Soolise kuuluvuse toimeid Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide farmakokineetikale on uuritud uuringus 1100.1486. Nii prolongeeritult vabaneva Viramune'i kui kiirelt vabaneva Viramune'i ravigruppides on naispatsientidel tuvastatud kõrgemad (ligikaudu 20...30%) minimaalsed kontsentratsioonid.

#### *Eakad*

Näib, et nevirapiini farmakokineetika HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel ei muutu seoses vanusega (vahemikus 18...68 eluaastat). Üle 65-aastastel patsientidel ei ole Viramune'i mõju uuringutes hinnatud. Uuringus 1100.1486 esinesid mustanahalistel patsientidel (n=80/rühm) ligikaudu 30% kõrgemad minimaalsed kontsentratsioonid kui europiidsetel patsientidel (250...325 patsienti/rühm) nii kiirelt vabaneva Viramune- kui prolongeeritult vabaneva Viramune-ravi rühmas 48-nädalase ravi jooksul annusega 400 mg/ööpäevas.

#### *Lapsed*

Nevirapiini farmakokineetikat kajastavad andmed on saadud kahest peamisest allikast: 48-nädalasest lastega läbiviidud uuringust Lõuna-Aafrikas (BI 1100.1368), mis hõlmasid 123 HIV-1 positiivset, varem retroviirusevastast ravi mitte saanud patsienti vanuses 3 kuud kuni 16 aastat; ja viie AIDS-i Pediaatriliste Kliiniliste Uuringute Grupi (PACTG) ühendatud analüüsi protokollidest, mis hõlmasid 495 patsienti vanuses 14 päeva kuni 19 aastat.

33 patsiendist (vanus 0,77...13,7 aastat) koosneva intensiivse näidisrühma farmakokineetilised andmed näitasid, et nevirapiini kliirens suurenes vastavalt vanuse suurenemisele kooskõlas kehapindala suurenemisega. Nevirapiini annustamine 150 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas (pärast 2-nädalast sissejuhatavat perioodi annusega 150 mg/m<sup>2</sup> iga päev) kutsus esile nevirapiini geomeetrilise keskmise

või keskmise minimaalse kontsentratsiooni vahemikus 4...6 µg/ml (mis on saavutatud ka täiskasvanuil). Lisaks olid täheldatud minimaalsed nevirapiini kontsentratsioonid kahe meetodi puhul võrreldavad.

AIDS-i Pediaatriliste Kliiniliste Uuringute Grupi (PACTG) ühendatud analüüsi protokollid 245, 356, 366, 377 ja 403 võimaldasid alla 3 kuu vanuste pediatriliste patsientide (n=17) hindamist, kes olid kaasatud neisse PACTG uuringusse. Täheldatud nevirapiini kontsentratsioonid plasmas olid samasuguses vahemikus nagu täiskasvanuil ja ülejäänud pediatrilisel populatsioonil, kuid individuaalsete patsientide võrdluses olid erinevused suuremad, eriti teisel elukuul.

Prolongeeritult vabaneva Viramune'i farmakokineetikat hinnati uuringus 1100.1518. Kaheksakümmend viis patsienti (vanuses 3...18 eluaastat) said kehakaalu või kehapiindalaga kohandatud kiirelt vabaneva Viramune'i annust vähemalt 18 nädala vältel ning viidi seejärel 10 päevaks üle Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele (2 x 100 mg, 3 x 100 mg või 1 x 400 mg üks kord ööpäevas) kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Prolongeeritult vabaneva Viramune'i  $C_{min,ss}$  ja  $AUC_{ss}$  geomeetrilise keskmise suhted kiirelt vabaneva Viramune'i vastavatesse näitajatesse olid ~90%, kusjuures 90% usaldusintervallid olid vahemikus 80...125%.  $C_{max,ss}$  suhtarv oli madalam ja kokkusobiv toimeainet prolongeeritult vabastava vormi annustamisega üks kord ööpäevas. Prolongeeritult vabaneva Viramune'i tasakaaluseisundi annustamisest minimaalsete kontsentratsioonide geomeetriline keskmine oli 3 880 ng/ml. Vastavalt 3 310 ng/ml ja 5 350 ng/ml vanuserühmades 3...<6 eluaastat, 6...<12 eluaastat ja 12...<18 eluaastat. Üldiselt oli uuringus 1100.1486 prolongeeritult vabanevat Viramune'i saanud lastel tsirkuleeriva aine kogus sarnane täiskasvanutel täheldatule.

Ühekordse annuse paralleelrühmadega biosaadavuse uuringutes (uuringud 1100.1517 ja 1100.1531) näitasid Viramune 50 ja 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid pikenenud vabanemise karakteristikume aeglustunud imendumise ja madalamate maksimaalsete kontsentratsioonide osas, mis sarnanesid leidudele, mida täheldati 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastava tableti ja Viramune toimeainet kiirelt vabastava 200 mg tableti võrdlemisel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud muid kahjulikke toimeid inimesele peale nende, mida täheldati kliinilistes uuringutes. Kartsinogeensuse uuringutes tekitas nevirapiin rottidel ja hiirtel maksakasvajaid. Sellised leiud on tõenäoliselt põhjustatud sellest, et nevirapiin on maksaensüümide tugev indutseerija ning mitte selle genotoksilisest mõjust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoos (monohüdraadina)  
Hüpromelloos  
Kollane raudoksiid  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Ravimit võib kasutada 2 kuu jooksul pärast esmast avamist.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

##### Säilitusravi pakend

Polüvinüülkloriid (PVC)/alumiinium fooliumist läbi surumiseks blisterid. Karp sisaldab 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti või 90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

või  
Kõrgtihedusega polüpropüleenist (HDPE) plastikpudel plastikkorgi ja induksioonfooliumist sisekate. Pudel sisaldab 30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/007 (30 tabletti, pudel)  
EU/1/97/055/008 (30 tabletti, blister)  
EU/1/97/055/009 (90 tabletti, blister)

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. veebruar 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2012

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

#### *Viramune 200 mg tabletid*

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

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

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

#### *Viramune 50 mg/5 ml suukaudne suspensioon ja Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid*

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

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

Ravimi trükitud pakendi infoleht peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt. I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTERPAKENDI KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 200 mg tabletid  
nevirapinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 200 mg nevirapiini (veevaba)

**3. ABIAINED**

Abianed: sisaldab laktoosi (täiendavat infot vt pakendi infolehel)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 tabletti  
120 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Viramune 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTERPAKENDI KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 200 mg tabletid  
nevirapinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 200 mg nevirapiini (veevaba)

**3. ABIAINED**

Abiained:sisaldab laktoosi (täiendavat infot vt pakendi infolehel)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Ravi alustamise pakend sisaldab 14 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Viramune 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 200 mg tabletid  
nevirapinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI PAKENDI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 50 mg/5 ml suukaudne suspensioon  
nevirapinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 10 mg nevirapiini (hemihüdraadina)

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab sahharoosi, sorbitooli, metüülparahüdroksübensoati,  
propüülparahüdroksübensoati (täiendavat informatsiooni vt pakendi infolehel)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

240 ml suukaudset suspensiooni

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Enne kasutamist õrnalt loksutada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP  
Pärast pudeli avamist kasutuskõlblik kuue kuu jooksul

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Viramune 50 mg/5 ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI MÄRGISTUS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 50 mg/5 ml suukaudne suspensioon  
nevirapinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 10 mg nevirapiini (hemihüdraadina)

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab sahharoosi, sorbitooli, metüülparahüdroksübensoati,  
propüülparahüdroksübensoati (täiendavat infot vt pakendi infolehel)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

240 ml suukaudset suspensiooni

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Enne kasutamist õrnalt loksutada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÖLBLIKKUSAEG**

EXP  
Pärast pudeli avamist kasutuskõlblik kuue kuu jooksul

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid  
nevirapinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg nevirapiini (veevaba)

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi (täiendavat infot vt pakendi infolehel)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Manustamiseks üks kord ööpäevas  
Tervelt alla neelata, mitte närida, osadeks jagada ega purustada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kasutada 2 kuu jooksul pärast esmakordset avamist

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid  
nevirapinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg nevirapiini (veevaba)

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Manustamiseks üks kord ööpäevas  
Tervelt alla neelata, mitte närida, osadeks jagada ega purustada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kasutada 2 kuu jooksul pärast esmakordset avamist

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****BLISTERI KARBI MÄRGISTUS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid  
nevirapinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg nevirapiini (veevaba)

**3. ABIAINED**

Abiained: sisaldab laktoosi (täiendavat infot vt pakendi infolehel).

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti  
90 toimeainet prolungeeritult vabastavat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne  
Manustamiseks üks kord ööpäevas  
Tervelt alla neelata, mitte närida, osadeks jagada ega purustada

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/97/055/008 [30 prolungeeritult vabastavat]  
EU/1/97/055/009 [90 prolungeeritult vabastavat]

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Viramune 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
nevirapinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Viramune 200 mg tabletid** nevirapiin

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Viramune'i tabletid ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viramune'i tablettide võtmist
3. Kuidas Viramune'i tablette võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viramune'i tablette säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Viramune'i tabletid ja milleks seda kasutatakse**

Viramune kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse retroviirusevastasteks ravimiteks ja mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks.

Teie ravimi toimeaine nimetus on nevirapiin. Nevirapiin kuulub HIV-vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NNRTIdeks). Pöördtranskriptaas on ensüüm, mida HIV vajab paljunemiseks. Nevirapiin lõpetab pöördtranskriptaasi toimimise. Lõpetades pöördtranskriptaasi toimimise, aitab Viramune ohjeldada HIV-1 infektsiooni.

Viramune on näidustatud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute, noorukite ja igas vanuses laste raviks. Te peate võtma Viramune'i koos teiste retroviirusevastaste ravimitega. Teie arst soovib teile teie jaoks parimad ravimid.

**Kui Viramune on välja kirjutatud teie lapsele, siis pange tähele, et kogu informatsioon selles infolehes on suunatud teie lapsele (sellisel juhul lugege "teie" asemel "teie laps").**

#### **2. Mida on vaja teada enne Viramune'i tablettide võtmist**

##### **Viramune'i tablette ei tohi võtta**

- kui olete nevirapiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete varem Viramune'i kasutanud ja pidite ravi katkestama, kuna teil tekkisid:
  - raske nahalööve
  - nahalööve koos muude sümptomitega nagu näiteks:
    - palavik
    - nahk muutus villiliseks
    - suu limaskesta haavandid
    - silmapõletik
    - näo turse
    - üldine turse
    - õhupuudus
    - lihaskrambid või liigesevalu
    - üldine haiglane enesetunne

- kõhuvalu
- ülitundlikkus- (allergilised) reaktsioonid
- maksapõletik (hepatiit)
- kui te põete rasket maksahaigust
- kui te pidate varem lõpetama Viramune-ravi, kuna teil tekkisid maksafunktsiooni muutused
- kui te võtate ravimit, mis sisaldab taimset koostisosa naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürtil. See taimne aine võib takistada Viramune'i õiget funktsioneerimist.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**Enne Viramune'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

**Viramune-ravi esimese 18 nädala jooksul on väga tähtis, et teie ja teie arst jälgiksite tähelepanelikult maksa- või nahareaktsioonide sümptomite osas. Need võivad muutuda raskeks ja koguni eluohtlikuks. Sellisest reaktsioonist olete te enim ohustatud esimese 6 ravinädala jooksul.**

**Kui teil esineb raskekujuline lööve või ülitundlikkus (allergilised reaktsioonid, mis võib ilmned a nahalööbena), millega kaasnevad muud kõrvaltoimed nagu**

- palavik,
- villid,
- suu limaskestast haavandid,
- silmapõletik,
- näoturse,
- üldine turse,
- õhupuudus,
- lihas- ja liigesevalud,
- üldine haiglane enesetunne
- või kõhuvalu,

**PEATE LÕPETAMA VIRAMUNE'I KASUTAMISE JA PÕÖRDUMA OTSEKOHE raviarsti poole, kuna sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud ning lõppeda surmaga. Kui teil peaksid millalgi esinema ainult kerged nahalööbe nähud ilma muude reaktsioonideta, siis teavitage sellest otsekohe raviarsti, kes ütleb teile, kas peate Viramune'i kasutamise lõpetama.**

**Kui teil esinevad sümptomid, mis viitavad maksakahjustusele, nagu**

- isutus,
- iiveldus,
- oksendamine,
- kollatõbi (ikterus),
- kõhuvalu,

**siis peate Viramune'i kasutamise lõpetama ning otsekohe konsulteerima arstiga.**

**Kui teil tekivad Viramune'i kasutamise ajal rasked maksa-, naha- või ülitundlikkusreaktsioonid, siis ÄRGE KUNAGI enam Viramune'i võtke, kui arst ei ole seda soovitanud.**

**Te peate võtma sellise annuse Viramune'i, nagu arst on teile määranud. See on eriti tähtis 14 esimese ravipäeva jooksul (täiendavat teavet vt *Kuidas Viramune'i tablette võtta*).**

Maksahäirete tekkimise oht on suurem järgmistel patsientidel:

- naised
- B- või C-hepatiidi infektsiooniga patsiendid
- kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testide väärtustes
- varasemat ravi mitte saanud patsiendid, kel esineb Viramune-ravi alguses CD4-rakkude arvu suurenemine (naistel üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, meestel üle 400 raku/mm<sup>3</sup>)
- varem ravitud patsiendid, kel on Viramune-ravi alguses vereplasmas tuvastatav HIV-1 tase ja suuremad CD4 rakkude arvud (naistel üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, meestel üle 400 raku/mm<sup>3</sup>)

Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlike infektsioone (AIDS-ist põhjustatud haigus), võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Pärast seda, kui hakkate kasutama ravimeid HIV infektsiooni raviks, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunhäired (seisund, kus immuunsüsteem ründab tervet organismi kude). Autoimmuunhäired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate endal mingit infektsiooni sümptomit või muud sümptomit nagu lihaskõrval, kätest ja jalgadest algav ning keha poole suunduv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et leida vajalik ravi.

Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad tekkida muutused keharasvade jaotumises. Kui te märkate rasvkoe muutusi, pidage nõu arstiga (vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed").

Mõnel patsiendil, kes kasutab retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooni, võib areneda luuhaigus, mida nimetatakse osteonekroosiks (luukoe surm, mida põhjustab luuveerustuse kahjustus). Haiguse arenemise riskifaktoriteks võivad olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi nõrkus ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõrval. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Kui te võtate samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini, palun teavitage sellest oma arsti, kuna ta võib vajalikuks pidada teie vere valgeliiblede arvu kontrollimist.

Ärge võtke Viramune'i pärast HIV ülekandumise ohtu sattumist, vaid tehke seda alles siis, kui teil on diagnoositud HIV ja teil on käskinud seda teha teie arst.

Kui teil tekib Viramune võtmisel lööve, siis ei tohi lööbe ravimiseks kasutada prednisooni.

Kui te võtate Viramune ravi ajal suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid või teisi hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, siis tuleks raseduse vältimiseks ja HIV edasikandumise takistamiseks kasutada lisaks barjäärmeetodit (nt kondoomi).

Kui te saate postmenopausi hormoonravi, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Kui te võtate või teile on välja kirjutatud tuberkuloosi raviks rifampitsiin, palun rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi võtmist koos Viramune'iga.

### **Lapsed ja noorukid**

Viramune tablette võivad kasutada:

- vähemalt 16-aastased lapsed
- alla 16-aastased lapsed, kes:
  - kaaluvad vähemalt 50 kg
  - või kelle kehapindala on üle 1,25 m<sup>2</sup>.

Väiksemate laste jaoks on olemas vedela ravimvormina suukaudne suspensioon.

### **Muud ravimid ja Viramune**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Enne Viramune'i võtmise algust teavitage arsti kõigist ravimitest, mida kasutate. Teie arst võib pidada vajalikuks jälgida, kas teised ravimid avaldavad siiski oma soovitud toimet, või korrigeerib vajadusel annust. Lugege hoolikalt kõikide teiste HIV ravimite, mida hakkate kombinatsioonis Viramune'iga kasutama, pakendi infolehti.

Eriti oluline on, et räägiksite raviarstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud järgmisi ravimeid:

- naistepuna (*Hypericum perforatum*, depressiooni ravim)
- rifampitsiin (tuberkuloosi ravim)
- rifabutiin (tuberkuloosi ravim)
- makroliidid, nt klaritromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide vastane ravim)
- flukonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- ketokonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- itrakonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- metadoon (ravim, mida kasutatakse opiaatsõltuvusest vabanemiseks)
- varfariin (ravim, mis vähendab verehübivust)
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt „pillid“)
- atasanaviir (üks teine HIV-infektsiooni raviks kasutatav ravim)
- lopinaviir/ritonaviir (teised HIV-infektsiooni vastased ravimid)
- fosamprenaviir (üks teine HIV infektsiooni raviks kasutatav ravim)
- efavirens (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- etraviriin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- rilpiviriin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- zidovudiin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- elvitegraviir/kobitsistaat (üks teine HIV infektsiooni ravim)

Raviarst jälgib tähelepanelikult Viramune'i ja kõigi nende ravimite toimet, kui te kasutate neid samaaegselt Viramune'iga.

Kui te saate neeru dialüüsravi, võib raviarst pidada vajalikuks kohandada Viramune'i annust. See on vajalik, sest dialüüs võib Viramune'i osaliselt verest „välja pesta“.

### **Viramune'i võtmine koos toidu ja joogiga**

Viramune'i kasutamise osas koos toidu ja joogiga piirangud puuduvad.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Viramune'i kasutamise ajal võite tunda väsimust. Olge ettevaatlik sellistel tegevustel nagu autojuhtimine ja igasuguste tööriistade või masinate kasutamine. Kui te tunnete väsimust, siis peate vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine ja igasuguste tööriistade või masinate kasutamine.

### **Viramune sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Viramune tabletid sisaldavad laktoosi (piimasuhkur).

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Viramune sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Viramune'i tablette võtta**

Te ei tohi Viramune'i üksikuna kasutada. Te peate seda võtma koos vähemalt kahe teise retroviirusevastase ravimiga. Teie arst soovib teile teie jaoks parimad ravimid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### Annustamine:

Annus on üks 200 mg tablett ööpäevas esimese 14 ravipäeva jooksul (“sissejuhatav” periood). Pärast 14. päeva on annus tavaliselt üks 200 mg tablett kaks korda ööpäevas.

On väga tähtis, et võtaksite esimese 14 ravipäeva jooksul (“sissejuhataval” perioodil) ainult ühe tableti Viramune’i ööpäevas. Kui teil tekib sel perioodil mingi lööve, siis ärge annust suurendage, vaid pidage nõu arstiga.

On tõestatud, et 14-päevane “sissejuhatav” periood vähendab nahalööbe riski.

Kuna Viramune’i peab alati kasutama koos teiste HIV retroviirusevastaste ravimitega, peate hoolikalt järgima oma teiste ravimite kasutusjuhendeid. Need sisalduvad nende teiste ravimite pakendi infolehtedes.

Viramune’i väljastatakse ka vedelas ravimvormis suukaudse suspensioonina. See on eriti sobiv kui:

- teil on raske tablette neelata,
- või te olete laps kehakaaluga alla 50 kg
- või te olete laps kehapindalaga alla 1,25 m<sup>2</sup>(arst arvutab välja teie kehapindala).

Võtke Viramune niikaua kui arst teile on öelnud.

Nagu on seletatud ülalpool olevas lõigus “*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*”, teie arst teeb maksafunktsiooni analüüsi ning jälgib kõrvaltoimete, nagu löövete tekkimist. Sõltuvalt analüüsides tulemustest võib arst otsustada Viramune võtmise katkestada või lõpetada. Seejärel võib ta otsustada tablettide võtmist taas alustada väiksemas koguses.

Manustage Viramune tablette ainult suu kaudu. Ärge närige tablette. Te võite Viramune’i võtta söögikordadest olenematult.

#### **Kui te võtate Viramune’i rohkem, kui ette nähtud**

Ärge võtke rohkem Viramune’i kui arst on teile määranud ja kirjeldatud käesolevas infolehes. Käesoleval hetkel on vähe informatsiooni Viramune üleannustamise mõjude kohta. Kui olete võtnud rohkem Viramune’i kui ette nähtud, pidage nõu arstiga.

#### **Kui te unustate Viramune’i võtta**

Proovige ravimi võtmist mitte unustada. Kui te märkate 8 tunni jooksul annuse ettenähtud võtmise ajast, et olete jätnud annuse manustamata, siis võtke kohe vahelejäädud annus. Kui annuse ettenähtud võtmise ajast on möödunud rohkem kui 8 tundi, siis võtke vaid järgmine annus plaanipärasel ajal.

#### **Kui te lõpetate Viramune’i võtmise**

Kõikide annuste õigeaegne manustamine:

- suurendab olulisel määral teie retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooni toimivust
- vähendab võimalust, et teie HIV infektsioon muutub resistentseks (vastupanuvõimeliseks) teie retroviirusevastastele ravimitele.

Oluline on, et te jätkate Viramune’i täpset kasutamist, nagu eespool kirjeldatud, kui arst ei käsi teil ravi lõpetada.

Kui te katkestate Viramune’i kasutamise rohkem kui 7 päevaks, käsib arst teil uuesti alustada 14-päevase sissejuhatava perioodiga (nagu eespool kirjeldatud), enne kui lähete tagasi kaks korda ööpäevas annustamisele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Nagu nimetati eespool toodud lõigus "*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*", on Viramune'i kõige tähtsamateks kõrvaltoimeteks raskekujulised ja eluohtlikud nahareaktsioonid ning raske maksakahjustus. Need reaktsioonid esinevad peamiselt Viramune-ravi esimese 18 nädala jooksul, mistõttu see on oluline raviperiood, mis vajab arsti tähelepanelikku jälgimist.**

Kui te peaksite endal mingil ajal täheldama lööbe sümptomeid, siis teavitage sellest otsekohe arsti.

Tekkiv lööve on tavaliselt kerged või keskmise tõsidusega. Siiski võib mõnedel patsientidel tekkinud lööve, mis ilmneb villilise nahareaktsioonina (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs), olla raske või eluohtlik ning on kirjeldatud ka surmajuhtumeid. Suurem osa nii raskete kui ka kergete/keskmise raskusega löövetega juhtudest ilmneb ravi esimese 6 nädala jooksul.

Kui nahalööve esineb koos iiveldustundega, peate ravi lõpetama ning otsekohe konsulteerima arstiga.

Ilmneda võivad ülitundlikkus- (allergilised-)reaktsioonid. Sellised reaktsioonid võivad ilmneda anafülaksia vormis (allergilise reaktsiooni raske vorm) võivad esineda reaktsioonid, mille sümptomid on järgmised:

- lööve
- näo turse
- hingamistakistus (bronhospasm)
- anafülaktiline šokk

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad esineda ka nahalööbena koos muude kõrvaltoimetega nagu:

- palavik
- naha villiliseks muutumine
- suu limaskesta haavandid
- silmapõletik
- näo turse
- üldine turse
- õhupuudus
- lihas- või liigesevalu
- teie vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia)
- üldine haiglane enesetunne
- rasked maksa- või neeruhäired (maksa- või neerupuudulikkus).

Kui teil tekivad lööbed ja ükskõik milline ülitundlikkuse (allergilist) tüüpi kõrvaltoime, siis teatage sellest kindlasti viivitamatult oma arstile. Sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud.

Seoses Viramune'i kasutamisega on registreeritud ebanormaalselt maksafunktsiooni, sh mõnesid maksapõletikke (hepatiiti), mis võib olla järsu alguse ja intensiivse kuluga (fulminantne hepatiit), ning maksapuudulikkust, mis mõlemad võivad põhjustada surma.

Teavitage sellest oma raviarsti kui teil tekib mõni järgnevatest maksakahjustusele viitavatest kliinilistest sümptomitest:

- isutus
- iiveldus
- oksendamine
- kollatõbi (ikterus)



- kõhuvalu.

Viramune'i saanud patsientidel on täheldatud allpool loetletud kõrvaltoimeid:

Väga sage (võib esineda vähemalt 1-l kasutajal 10-st):

- nahalööve

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- peavalu
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- maksapõletik (hepatiit)
- väsimus
- palavik
- maksafunktsiooni testide kõrvalekalle

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergiline reaktsioon, mida iseloomustab lööve, näo turse, hingamisraskus (bronhide spasm) või anafülaktiline šokk
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia)
- kollatõbi (ikterus)
- raske ja eluohtlik nahalööve (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermise nekrolüüs)
- nõgestõbi (urtikaaria)
- vedeliku kogunemine naha alla (angioödem)
- liigesevalu (artralgia)
- lihasvalu (müalgia)
- fosfori hulga vähenemine veres
- vererõhu tõus

Harv (võib esineda kuni 1-l kasutajal 1 000-st):

- järsult tekkiv ja intensiivse kuluga maksapõletik (fulminantne hepatiit)
- ravimreaktsioon koos süsteemsete sümptomitega (ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)

Viramune tablettide võtmisel kombineerituna teiste retroviirusvastaste ainetega on täheldatud ka järgmisi juhte:

- vereliistakute või punavereliblede arvu vähenemine
- kõhunäärmepõletik
- nahatundlikkuse vähenemine või muutumine

Selliseid häireid seostatakse tavaliselt teiste retroviirusvastaste ainete mõjudega ning neid võib ette tulla ka Viramune kasutamisel teiste ainetega kombineeritult, kuigi on vähetõenäoline, et need on põhjustatud otseselt Viramune poolt.

### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Võib esineda vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia), mis on sagedasem lastel. Ka vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), mis võib olla seotud nevirapiinraviga, esineb sagedamini lastel. Nagu ka lööbe sümptomite puhul, palun teavitage arsti igasugustest kõrvaltoimetest.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Viramune'i tablette säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Viramune sisaldab

- Toimeaine on nevirapiin. Üks tablett sisaldab 200 mg nevirapiini.
- Teised koostisosad on
  - mikrokristalne tselluloos,
  - laktoos (monohüdraadina),
  - povidoon K25,
  - naatriumtärklise glükollaat,
  - koloidne ränidioksiid ja
  - magneesiumstearaat.

### Kuidas Viramune välja näeb ja pakendi sisu

Valged, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid. Ühele küljele on märgitud kood "54 193", joon eraldab numbrid "54" ja "193". Teine külg on märgistatud firma logoga. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

Viramune tablette väljastatakse blisterpakendites, 14, 60 või 120 tabletti ühes karbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Viramune on olemas ka suukaudse suspensioonina.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

või

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Viramune 50 mg/5 ml suukaudne suspensioon** nevirapiin

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Viramune'i suukaudne suspensioon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viramune'i suukaudse suspensiooni võtmist
3. Kuidas Viramune'i suukaudset suspensiooni võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viramune suukaudse suspensiooni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Viramune ja milleks seda kasutatakse**

Viramune kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse retroviirusevastasteks ravimiteks ja mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks.

Teie ravimi toimeaine nimetus on nevirapiin. Nevirapiin kuulub HIV-vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NNRTIdeks). Pöördtranskriptaas on ensüüm, mida HIV vajab paljunemiseks. Nevirapiin lõpetab pöördtranskriptaasi toimimise. Lõpetades pöördtranskriptaasi toimimise, aitab Viramune ohjeldada HIV-1 infektsiooni.

Viramune on näidustatud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute, noorukite ja igas vanuses laste raviks. Te peate võtma Viramune'i koos teiste retroviirusevastaste ravimitega. Teie arst soovib teile teie jaoks parimad ravimid.

**Kui Viramune on välja kirjutatud teie lapsele, siis pange tähele, et kogu informatsioon selles infolehes on adresseeritud teie lapsele (sellisel juhul lugege „teie“ asemel „teie laps“).**

#### **2. Mida on vaja teada enne Viramune'i võtmist**

##### **Viramune'i ei tohi võtta**

- kui olete nevirapiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete varem Viramune'i kasutanud ja pidite ravi katkestama, kuna teil tekkisid:
  - raske nahalööve
  - nahalööve koos muude sümptomitega nagu näiteks:
    - palavik
    - nahk muutus villiliseks
    - suu limaskesta haavandid
    - silmapõletik
    - näo turse
    - üldine turse
    - õhupuudus
    - lihaskrambid või liigesevalu
    - üldine haiglane enesetunne

- kõhuvalu
- ülitundlikkus- (allergilised) reaktsioonid
- maksapõletik (hepatiit)
- kui te põete rasket maksahaigust
- kui te pidate varem lõpetama Viramune-ravi, kuna teil tekkisid maksafunktsiooni muutused
- kui te võtate ravimit, mis sisaldab taimset koostisosa naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürtil. See taimne aine võib takistada Viramune'i õiget funktsioneerimist.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**Enne Viramune'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.**

**Viramune-ravi esimese 18 nädala jooksul on väga tähtis, et teie ja teie arst jälgiksite tähelepanelikult maksa- või nahareaktsioonide sümptomite osas. Need võivad muutuda raskeks ja koguni eluohtlikuks. Sellisest reaktsioonist olete te enim ohustatud esimese 6 ravinädala jooksul.**

**Kui teil esineb raskekujuline lööve või ülitundlikkus (allergilised reaktsioonid, mis võib ilmned a nahalööbena), millega kaasnevad muud kõrvaltoimed nagu**

- palavik,
- villid,
- suu limaskesta haavandid,
- silmapõletik,
- näoturse,
- üldine turse,
- õhupuudus,
- lihas- ja liigesevalud,
- üldine haiglane enesetunne
- või kõhuvalu,

**PEATE LÕPETAMA VIRAMUNE'I KASUTAMISE JA PÕÖRDUMA OTSEKOHE raviarsti poole, kuna sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud ning lõppeda surmaga. Kui teil peaksid millalgi esinema ainult kerged nahalööbe nähud ilma muude reaktsioonideta, siis teavitage sellest otsekohe raviarsti, kes ütleb teile, kas peate Viramune'i kasutamise lõpetama.**

**Kui teil esinevad sümptomid, mis viitavad maksakahjustusele, nagu**

- isutus,
- iiveldus,
- oksendamine,
- kollatõbi (ikterus),
- kõhuvalu,

**siis peate Viramune'i kasutamise lõpetama ning otsekohe konsulteerima arstiga.**

**Kui teil tekivad Viramune'i kasutamise ajal rasked maksa-, naha- või ülitundlikkusreaktsioonid, siis ÄRGE KUNAGI enam Viramune'i võtke, kui arst ei ole seda soovitanud.**

**Te peate võtma sellise annuse Viramune'i, nagu arst on teile määranud. See on eriti tähtis 14 esimese ravipäeva jooksul (täiendavat teavet vt „*Kuidas Viramune'i võtta*“).**

Maksahäirete tekkimise oht on suurem järgmistel patsientidel:

- naised
- B- või C-hepatiidi infektsiooniga patsiendid
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes
- varasemat ravi mitte saanud patsiendid, kel esineb Viramune-ravi alguses CD4-rakkude arvu suurenemine (naistel üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, meestel üle 400 raku/mm<sup>3</sup>)
- varem ravitud patsiendid, kel on Viramune-ravi alguses vereplasmas tuvastatav HIV-1 tase ja suuremad CD4 rakkude arvud (naistel üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, meestel üle 400 raku/mm<sup>3</sup>)

Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone (AIDS-ist põhjustatud haigus), võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned

eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Pärast seda, kui hakkate kasutama ravimeid HIV infektsiooni raviks, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunhäired (seisund, kus immuunsüsteem ründab tervet organismi kude). Autoimmuunhäired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate endal mingit infektsiooni sümptomit või muud sümptomit nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning keha poole suunduv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et leida vajalik ravi.

Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad tekkida muutused keharasvade jaotumises. Kui te märkate rasvkoe muutusi, pidage nõu oma või oma lapse arstiga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Mõnel patsiendil, kes kasutab retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooni, võib areneda luuhaigus, mida nimetatakse osteonekroosiks (luukoe surm, mida põhjustab luuveerustuse kahjustus). Haiguse arenemise riskifaktoriteks võivad olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi nõrkus ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Kui te võtate samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini, palun teavitage sellest oma arsti, kuna ta võib vajalikuks pidada teie vere valgeliblede arvu kontrollimist.

Ärge võtke Viramune'i pärast HIV ülekandumise ohtu sattumist, vaid tehke seda alles siis, kui teil on diagnoositud HIV ja teil on käskinud seda teha teie arst.

Kui teil tekib Viramune võtmisel lööve, siis ei tohi lööbe ravimiseks kasutada prednisooni.

Kui te võtate Viramune ravi ajal suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid või teisi hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, siis tuleks raseduse vältimiseks ja HIV edasikandumise takistamiseks kasutada lisaks barjäärmeetodit (nt kondoomi).

Kui te saate postmenopausi hormoonravi, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Kui te võtate või teile on välja kirjutatud tuberkuloosi raviks rifampitsiin, palun rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi võtmist koos Viramune'iga.

### **Lapsed ja noorukid**

Viramune suukaudset suspensiooni võivad kasutada igas vanuses lapsed. Viramune'i kasutades järgige täpselt teie lapse arsti poolt antud manustamisjuhiseid. Viramune on saadaval ka tablettidena.

Viramune tablette võivad võtta:

- 16-aastased ja vanemad lapsed
- alla 16-aastased lapsed, kes:
  - kaaluvad vähemalt 50 kg
  - või kelle kehapindala on üle 1,25 m<sup>2</sup>.

### **Muud ravimid ja Viramune**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Arst võib pidada vajalikuks jälgida, kas teie teised ravimid veel toimivad, ning kohandada annuseid. Lugege tähelepanelikult läbi kõigi teiste teie poolt Viramune'iga kombinatsioonis kasutatavate HIV ravimite pakendi infolehed.

Eriti oluline on, et räägiksite raviarstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud järgmisi ravimeid:

- naistepuna (*Hypericum perforatum*, depressiooni ravim)



- rifampitsiin (tuberkuloosi ravim)
- rifabutiin (tuberkuloosi ravim)
- makroliidid nt klaritromütsiin, (bakteriaalsete infektsioonide vastane ravim)
- flukonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- ketokonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- itrakonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- metadoon (ravim, mida kasutatakse opiaatsõltuvusest vabanemiseks)
- varfariin (ravim, mis vähendab verehüübivust)
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt „pillid“)
- atasanaviir (üks teine HIV infektsiooni raviks kasutatav ravim)
- lopinaviir/ritonaviir (teised HIV-infektsiooni vastased ravimid)
- fosamprenaviir (üks teine HIV infektsiooni raviks kasutatav ravim)
- efavirens (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- etraviriin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- rilpiviriin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- zidovudiin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- elvitegraviir/kobitsistaat (üks teine HIV infektsiooni ravim)

Raviarst jälgib tähelepanelikult Viramune'i ja kõigi nende ravimite toimet, mida te kasutate samaaegselt Viramune'iga.

Kui te saate neeru dialüüsravi, võib raviarst pidada vajalikuks Viramune'i annuse kohandamist. See on vajalik kuna dialüüs võib Viramune'i osaliselt verest „välja pesta“.

### **Viramune'i võtmine koos toidu ja joogiga**

Viramune'i kasutamise osas koos toidu ja joogiga piirangud puuduvad.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

HIV-positiivsed naised *ei tohi* last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, *pidage otsekohe nõu* oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Viramune'i kasutamise ajal võite tunda väsimust. Olge ettevaatlik sellistel tegevustel nagu autojuhtimine ja igasuguste tööriistade või masinate kasutamine. Kui te tunnete väsimust, siis peate vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine ja igasuguste tööriistade või masinate kasutamine.

### **Viramune sisaldab sahharoosi, sorbitooli, metüülparahüdroksübensoati, propüülparahüdroksübensoati ja naatriumi**

Viramune suukaudne suspensioon sisaldab 150 mg sahharoosi ühe milliliitri kohta. Seda tuleb arvesse võtta suhkurtõbe põdevate patsientide puhul. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Võib kahjustada hambaid.

Viramune suukaudne suspensioon sisaldab 162 mg sorbitooli ühe milliliitri kohta. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Viramune suukaudne suspensioon sisaldab metüülparahüdroksübensoati ja propüülparahüdroksübensoati. Need abiained võivad põhjustada allergilisi reaktsioone, mis võivad tekkida hiljem.

Viramune suukaudne suspensioon sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 3. Kuidas Viramune'i võtta

Te ei tohi Viramune'i üksikuna kasutada. Te peate seda võtma koos vähemalt kahe teise retroviirusevastase ravimiga. Teie arst soovib teil teie jaoks parimad ravimid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõikidele täiskasvanutele on üks sobilik annus (20 ml). Teie lapse arst arvutab välja teie lapsele vajaliku annuse. Annus arvutatakse vastavalt lapse vanusele ja kehakaalule või vastavalt lapse kehapindalale. Veenduge, et teie lapse arst annab teile täpsed juhised, millist annust teie laps vajab.

#### Täiskasvanud

Täiskasvanute annus on 20 ml (200 mg) üks kord päevas esimese 14 ravipäeva jooksul ("sissejuhatavperiood"). Pärast 14.päeva on annus tavaliselt 20 ml kaks korda päevas.

On väga tähtis, et võtaksite esimese 14 ravipäeva jooksul ("sissejuhataval" perioodil) ainult 20 ml Viramune'i ööpäevas. Kui teil tekib sel perioodil mingi lööve, siis ärge annust suurendage, vaid pidage nõu arstiga.

Täiskasvanutele (16-aastastele ja vanematele) on Viramune saadaval ka 200 mg tablettidena.

#### Lapsed

Lastel on annus esimese 14 päeva jooksul 4 mg/kehakaalu kg või 150 mg/kehapindala m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas. Seejärel viiakse teie laps raviskeemile, mis sisaldab kaht manustamist ööpäevas, ning teie lapse arst määrab õige annuse kas teie lapse kehakaalul või kehapindalal põhinevalt.

On väga tähtis, et teie laps võtaks esimese 14 ravipäeva jooksul ("sissejuhataval" perioodil) Viramune'i ainult üks kord ööpäevas. Kui teie lapsel tekib sel perioodil mingi lööve, siis ärge annust suurendage, vaid pidage nõu arstiga.

Viramune on saadaval ka 200 mg tablettidena, mis on mõeldud vanematele lastele, eriti noorukitele, kes kaaluvad üle 50 kg või kelle kehapindala on üle 1,25 m<sup>2</sup>. Teie lapse raviarst teavitab teid täpselt teie lapse õigest annusest. Teie lapse arst kontrollib regulaarselt teie lapse kehakaalu või kehapindala, mis tagab täpse annuse. Kui te ei ole milleski kindel, siis konsulteerige oma lapse raviarsti või apteekriga.

Enne manustamist tuleb Viramune'i suukaudset suspensiooni õrnalt loksutada. Mõõtke välja täpne kogus, kasutades mõõtesüstalt.

Kui te olete täiskasvanu ning valite mõne teise mõõtevahendi (nt. mõõtetopsi või teelusika), veenduge, et manustate kogu väljamõõdetud Viramune koguse, kuna osa suspensioonist võib jääda topsi või lusika külge. Seetõttu loputage kasutatud mõõtevahendit hoolikalt veega ja jooge see ära.

Viramune'i suukaudse suspensiooni pakendisse ei kuulu suukaudne mõõtesüstal ega mõõtetops. Kui teil süstalt ega topsi ei ole, paluge apteekril see teile anda.

On tõestatud, et 14-päevane "sissejuhatav" periood vähendab nahalööbe riski.

Kuna Viramune'i peab alati kasutama koos teiste HIV retroviirusevastaste ravimitega, peate hoolikalt järgima oma teiste ravimite kasutusjuhendeid. Need sisalduvad nende teiste ravimite pakendi infolehtedes.

Viramune tuleb manustada seni, kuni teie raviarst on teile seda määranud.

Nagu on seletatud ülalpool olevas lõigus "*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*", teeb arst teie maksafunktsiooni hindamiseks analüüse ning jälgib kõrvaltoimete, nagu löövete, tekkimist. Sõltuvalt analüüside tulemustest võib teie arst otsustada Viramune võtmise katkestada või lõpetada. Seejärel võib ta otsustada suukaudse suspensiooni võtmist taasalustada väiksemas koguses.

Viramune suukaudne suspensioon on vedela suspensiooni kujul ning seda tohib võtta vaid suu kaudu. Enne kasutamist loksutage pudelit ettevaatlikult.

#### **Kui te võtate Viramune'i rohkem, kui ette nähtud**

Ärge võtke rohkem Viramune'i kui on teile määranud arst ja kirjeldatud käesolevas infolehes. Käesoleval hetkel on vähe informatsiooni Viramune suukaudse suspensiooni üleannustamise mõjude kohta. Kui te olete võtnud rohkem Viramune'i kui ette nähtud, siis pidage nõu arstiga.

#### **Kui te unustate Viramune'i võtta**

Proovige ravimi võtmist mitte unustada. Kui te märkate 8 tunni jooksul annuse ettenähtud võtmise ajast, et olete jätnud annuse manustamata, siis võtke kohe vahelejäädud annus. Kui annuse ettenähtud võtmise ajast on möödunud rohkem kui 8 tundi, siis võtke vaid järgmine annus plaanipärasel ajal.

#### **Kui te lõpetate Viramune'i võtmise**

Kõigi annuste õigeaegne võtmine:

- suurendab olulisel määral teie retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooni toimivust
- vähendab võimalust, et teie HIV infektsioon muutub resistentseks (vastupanuvõimeliseks) teie retroviirusevastastele ravimitele.

Oluline on, et te jätkate Viramune'i täpset kasutamist, nagu eespool kirjeldatud, kui arst ei käsi teil ravi lõpetada.

Kui te katkestate Viramune'i kasutamise rohkem kui 7 päevaks, käsib arst teil uuesti alustada 14-päevase sissejuhatava perioodiga (nagu eespool kirjeldatud), enne kui lähete tagasi kaks korda ööpäevas annustamisele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Nagu nimetati eespool toodud lõigus "*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*", on Viramune'i kõige tähtsamateks kõrvaltoimeteks raskekujulised ja eluohtlikud nahareaktsioonid ning raske maksakahjustus. Need reaktsioonid esinevad peamiselt Viramune-ravi esimese 18 nädala jooksul, mistõttu see on oluline raviperiood, mis vajab arsti tähelepanelikku jälgimist.**

Kui te peaksite endal mingil ajal täheldama lööbe sümptomeid, siis teavitage sellest otsekohe arsti.

Tekkiv lööve on tavaliselt kerge või keskmise tõsidusega. Siiski võib mõnedel patsientidel tekkinud lööve, mis ilmneb villilise nahareaktsioonina (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs), olla raske või eluohtlik. Kirjeldatud on ka surmajuhtumeid. Suurem osa nii raskete kui ka kergete/keskmise raskusega löövete juhtudest ilmneb ravi esimese 6 nädala jooksul.

Kui nahalööve esineb koos iiveldustundega, peate ravi lõpetama ning otsekohe konsulteerima arstiga. Palun pöörake erilist tähelepanu igasugustele löövetele, mis teie lapsel tekivad. Kuigi mõned lööbed

võivad tunduda normaalsed (näiteks mähkmetest tingitud haudumine), võivad need olla tingitud Viramune võtmisest. Kahtluse korral küsige nõu oma lapse arsti käest.

Ilmneda võivad ülitundlikkus- (allergilised-) reaktsioonid. Sellised reaktsioonid võivad ilmneda anafülaksia vormis (allergilise reaktsiooni raske vorm), mille sümptomid on järgmised:

- lööve
- näo turse
- hingamistakistus (bronhospasm)
- anafülaktiline šokk

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad esineda ka nahalööbena koos muude kõrvaltoimetega nagu:

- palavik
- naha villiliseks muutumine
- suu limaskestast haavandid
- silmapõletik
- näo turse
- üldine turse
- õhupuudus
- lihas- või liigesevalu
- teie vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia)
- üldine haiglane enesetunne
- rasked maksa- või neeruhäired (maksa- või neerupuudulikkus).

Teatage viivitamatult oma arstile kui teil tekivad lööbed ja ükskõik milline ülitundlikkuse (allergilist) tüüpi kõrvaltoime. Sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud.

Seoses Viramune'i kasutamisega on registreeritud ebanormaalselt maksafunktsiooni, sh mõnesid maksapõletikke (hepatiiti), mis võib olla järsu alguse ja intensiivse kuluga (fulminantne hepatiit), ning maksapuudulikkust, mis mõlemad võivad põhjustada surma.

Teatage oma arstile kui te avastate endal järgnevat maksakahjustuste viitavaid kliinilisi sümptomeid:

- isukaotus
- iiveldus
- oksendamine
- kollatõbi (ikterus)
- kõhuvalu.

Viramune'i saanud patsientidel on täheldatud allpool loetletud kõrvaltoimeid:

Väga sage (võib esineda vähemalt 1-l kasutajal 10-st):

- nahalööve

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia)
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- peavalu
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- maksapõletik (hepatiit)
- väsimus
- palavik
- maksafunktsiooni testide kõrvalekalle

#### Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergiline reaktsioon, mida iseloomustab lööve, näo turse, hingamisraskus (bronhide spasm) või anafülaktiline šokk
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia)
- kollatõbi (ikterus)
- rasked ja eluohtlikud nahalööbed (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermise nekrolüüs)
- nõgestõbi (urtikaaria)
- vedeliku kogunemine naha alla (angioödeem)
- liigesevalu (artralgia)
- lihasvalu (müalgia)
- fosfori hulga vähenemine veres
- vererõhu tõus

#### Harv (võib esineda kuni 1-l kasutajal 1 000-st):

- järsult tekkiv ja intensiivne kuluga maksapõletik (fulminantne hepatiit)
- ravimreaktsioon koos süsteemsete sümptomitega (ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)

Viramune suukaudse suspensiooni võtmisel kombineerituna teiste retroviirusvastaste ainete on täheldatud ka järgmiseid juhte:

- vereliistakute või punavereliblede arvu vähenemine
- kõhunäärmpõletik
- nahatundlikkuse vähenemine või muutumine.

Selliseid häireid seostatakse tavaliselt teiste retroviirusvastaste ainete mõjudega ning neid võib ette tulla ka Viramune suukaudse suspensiooni kasutamisel teiste ainete kombineeritult, kuigi on vähetõenäoline, et need on põhjustatud otseselt Viramune suukaudse suspensiooni poolt.

#### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Võib esineda vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia), mis on sagedasem lastel. Ka vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), mis võib olla seotud nevirapiinraviga, esineb sagedamini lastel. Nagu ka lööbe sümptomite puhul, palun teavitage arsti igasugustest kõrvaltoimetest.

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Viramune'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Viramune võib tarvitada 6 kuu jooksul peale pudeli avamist.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Viramune sisaldab**

- Toimeaine on nevirapiin. Üks 5 ml sisaldab 50 mg toimeainet nevirapiini (hemihüdraadina).

- Teised koostisosad on karbomeer, metüülparahüdroksübensoaat, propüülparahüdroksübensoaat, sorbitool, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja vesi.

### **Kuidas Viramune välja näeb ja pakendi sisu**

Viramune suukaudne suspensioon on valge kuni valkjas homogeenne suspensioon.

Viramune suukaudset suspensiooni väljastatakse plastikpudelites, millest igäühes paikneb 240 ml suukaudseks kasutamiseks mõeldud suspensiooni.

Viramune'i väljastatakse ka 200 mg tablettidena, mis on mõeldud suuremate laste ja täiskasvanute jaoks.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootja**

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Viramune 400 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid nevirapiin

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Viramune ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viramune'i võtmist
3. Kuidas Viramune'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viramune'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Viramune ja milleks seda kasutatakse

Viramune kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse retroviirusevastasteks ravimiteks ja mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks.

Teie ravimi toimeaine nimetus on nevirapiin. Nevirapiin kuulub HIV-vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NNRTIdeks). Pöördtranskriptaas on ensüüm, mida HIV vajab paljunemiseks. Nevirapiin lõpetab pöördtranskriptaasi toimimise. Lõpetades pöördtranskriptaasi toimimise, aitab Viramune ohjeldada HIV-1 infektsiooni.

Viramune on näidustatud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute, noorukite ning 3-aastaste ja vanemate laste raviks, kes on võimelised tablette neelama. Te peate võtma Viramune'i koos teiste retroviirusevastaste ravimitega. Teie arst soovitab teile teie jaoks parimad ravimid.

Viramune toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette tuleb kasutada ainult pärast 2-nädalast ravi Viramune'i muud tüüpi koostisega (toimeainet kiirelt vabastavad tabletid või suukaudne suspensioon), välja arvatud juhul, kui te juba kasutate Viramune'i ning teid viiakse üle toimeainet prolungeeritult vabastavale koostisele.

## 2. Mida on vaja teada enne Viramune'i võtmist

### Viramune'i ei tohi võtta

- kui olete nevirapiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete varem Viramune'i kasutanud ja pidite ravi katkestama, kuna teil tekkisid:
  - raske nahalööve
  - nahalööve koos muude sümptomitega nagu näiteks:
    - palavik
    - nahk muutus villiliseks
    - suu limaskestast haavandid
    - silmapõletik
    - näo turse
    - üldine turse
    - õhupuudus
    - lihas- või liigesevalu
    - üldine haiglane enesetunne
    - kõhuvalu
  - ülitundlikkus- (allergilised) reaktsioonid
  - maksapõletik (hepatiit)
- kui te põete rasket maksahaigust
- kui te pidite varem lõpetama Viramune-ravi, kuna teil tekkisid maksafunktsiooni muutused
- kui te võtate ravimit, mis sisaldab taimset koostisosa naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürtil. See taimne aine võib takistada Viramune'i õiget funktsioneerimist.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Viramune'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Viramune-ravi esimese 18 nädala jooksul on väga tähtis, et teie ja teie arst jälgiksite tähelepanelikult maksa- või nahareaktsioonide sümptomite osas. Need võivad muutuda raskeks ja koguni eluohtlikuks. Sellisest reaktsioonist olete te enim ohustatud esimese 6 ravinädala jooksul.

**Kui teil esineb raskekujuline lööve või ülitundlikkus (allergilised reaktsioonid, mis võivad ilmneda nahalööbena), millega kaasnevad muud kõrvaltoimed nagu**

- palavik,
- villid,
- suu limaskestast haavandid,
- silmapõletik,
- näoturset,
- üldine turse,
- õhupuudus,
- lihas- ja liigesevalud,
- üldine haiglane enesetunne
- või kõhuvalu,

**PEATE LÕPETAMA VIRAMUNE'I KASUTAMISE JA PÕÖRDUMA OTSEKOHE raviarsti poole, kuna sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud ning lõppeda surmaga. Kui teil peaksid millalgi esinema ainult kerged nahalööbe nähud ilma muude reaktsioonideta, siis teavitage sellest otsekohe raviarsti, kes ütleb teile, kas peate Viramune'i kasutamise lõpetama.**

**Kui teil esinevad sümptomid, mis viitavad maksakahjustusele, nagu**

- isutus,
- iiveldus,
- oksendamine,
- kollatõbi (ikterus),
- kõhuvalu,

**siis peate Viramune'i kasutamise lõpetama ning otsekohe konsulteerima arstiga.**

**Kui teil tekivad Viramune'i kasutamise ajal rasked maksa-, naha- või ülitundlikkusreaktsioonid, siis ÄRGE KUNAGI enam Viramune'i võtke, kui arst ei ole seda soovitanud.**

**Te peate võtma sellise annuse Viramune'i, nagu arst on teile määranud. See on eriti tähtis 14 esimese ravipäeva jooksul (täiendavat teavet vt *Kuidas Viramune'i tablette võtta*).**

Maksahäirete tekkimise oht on suurem järgmistel patsientidel:

- naised
- B- või C-hepatiidi infektsiooniga patsiendid
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes
- varasemat ravi mitte saanud patsiendid, kel esineb Viramune-ravi alguses CD4-rakkude arvu suurenemine (naistel üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, meestel üle 400 raku/mm<sup>3</sup>)
- varem ravitud patsiendid, kel on Viramune-ravi alguses vereplasmas tuvastatav HIV-1 tase ja suuremad CD4 rakkude arvud (naistel üle 250 raku/mm<sup>3</sup>, meestel üle 400 raku/mm<sup>3</sup>)

Mõnedel kaugemalearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone (AIDS-ist põhjustatud haigus), võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.

Pärast seda, kui hakkate kasutama ravimeid HIV infektsiooni raviks, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunhäired (seisund, kus immuunsüsteem ründab tervet organismi kude). Autoimmuunhäired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate endal mingit infektsiooni sümptomit või muud sümptomit nagu lihaskõrvaldus, kätest ja jalgadest algav ning keha poole suunduv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et leida vajalik ravi.

Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad tekkida muutused keharasvade jaotumises. Kui te märkate rasvkoe muutusi, pidage nõu arstiga (vt lõik 4 "*Võimalikud kõrvaltoimed*").

Mõnel patsiendil, kes kasutab retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooni, võib areneda luuhaigus, mida nimetatakse osteonekroosiks (luukoe surm, mida põhjustab luuveerustuse kahjustus). Haiguse arenemise riskifaktoriteks võivad olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi nõrkus ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Kui te võtate samaaegselt nevirapiini ja zidovudiini, palun teavitage sellest oma arsti, kuna ta võib vajalikuks pidada teie vere valgeliiblede arvu kontrollimist.

Ärge võtke Viramune'i pärast HIV ülekandumise ohtu sattumist, vaid tehke seda alles siis, kui teil on diagnoositud HIV ja teil on käskinud seda teha teie arst.

Kui teil tekib Viramune võtmisel lööve, siis ei tohi lööbe ravimiseks kasutada prednisooni.

Kui te võtate Viramune ravi ajal suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid või teisi hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, siis tuleks raseduse vältimiseks ja HIV edasikandumise takistamiseks kasutada lisaks barjäärmeetodit (nt kondoomi).

Kui te saate postmenopausi hormoonravi, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Kui te võtate või teile on välja kirjutatud tuberkuloosi raviks rifampitsiin, palun rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi võtmist koos Viramune'iga.

Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid või tablettide osad võivad aeg-ajalt soolestiku läbida ning olla nähtavad istes (väljaheites). Need võivad välja näha nagu terved tabletid, kuid pole tõestatud, et see mõjustaks nevirapiini efektiivsust.

### Lapsed ja noorukid

Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette võivad lapsed kasutada juhul kui nad:

- on  $\geq 8$  aasta vanused, kehakaaluga 43,8 kg või enam
- on vanemad kui 3 aastat ning alla 8-aastased kehakaaluga 25 kg ja rohkem
- on kehapindalaga 1,17 m<sup>2</sup> või enam.

Väiksemate laste jaoks on olemas vedela ravimvormina suukaudne suspensioon.

### Muud ravimid ja Viramune

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Enne Viramune'i kasutamise algust teavitage arsti kõigist ravimitest, mida kasutate. Teie arst võib pidada vajalikuks jälgida, kas teised ravimid avaldavad siiski oma soovitud toimet, või korrigeerib vajadusel annust. Lugege hoolikalt kõikide teiste HIV ravimite, mida hakkate kombinatsioonis Viramune'iga kasutama, pakendi infolehti.

Eriti oluline on, et räägiksite raviarstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud järgmisi ravimeid:

- naistepuna (*Hypericum perforatum*, depressiooni ravim)
- rifampitsiin (tuberkuloosi ravim)
- rifabutiin (tuberkuloosi ravim)
- makroliidid, nt klaritromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide vastane ravim)
- flukonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- ketokonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- itrakonasool (seeninfektsioonide vastane ravim)
- metadoon (ravim, mida kasutatakse opiaatsõltuvusest vabanemiseks)
- varfariin (ravim, mis vähendab verehübivust)
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt „pillid“)
- atasanaviir (üks teine HIV infektsiooni raviks kasutatav ravim)
- lopinaviir/ritonaviir (teised HIV-infektsiooni vastased ravimid)
- fosamprenaviir (üks teine HIV infektsiooni raviks kasutatav ravim)
- efavirens (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- etraviriin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- rilpiviriin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- zidovudiin (üks teine HIV-infektsiooni vastane ravim)
- elvitegraviir/kobitsistaat (üks teine HIV infektsiooni ravim)

Raviarst jälgib tähelepanelikult Viramune'i ja kõigi nende ravimite toimet, kui te kasutate neid samaaegselt Viramune'iga.

### Viramune'i võtmine koos toidu ja joogiga

Viramune'i kasutamise osas koos toidu ja joogiga piirangud puuduvad.

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Viramune'i kasutamise ajal võite tunda väsimust. Olge ettevaatlik autojuhtimisel ning tööriistade või masinatega töötamisel. Kui tunnete väsimust, peate vältima kõiki potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või igasuguste tööriistade või masinate käsitsemine.

### **Viramune sisaldab laktoosi**

Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **3. Kuidas Viramune'i tablette võtta**

Te ei tohi Viramune'i üksikuna kasutada. Te peate seda võtma koos vähemalt kahe teise retroviirusevastase ravimiga. Teie arst soovib teile teie jaoks parimad ravimid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### Annustamine:

##### Täiskasvanud

Annus on 200 mg üks kord päevas esimese 14 ravipäeva jooksul ("sissejuhatav periood"). Sissejuhatava perioodi tarbeks on olemas spetsiaalne ravi alustamise pakk Viramune 200 mg tabletid. Pärast 14.päeva on annus tavaliselt 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti üks kord päevas.

On väga oluline, et te võtaksite esimese 14 päeva ("sissejuhatava" perioodi) jooksul Viramune tabletti ainult üks kord ööpäevas. Kui sel perioodil tekib mingi lööve, siis ärge hakake Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette võtma, vaid konsulteerige oma arstiga.

On tõestatud, et 14-päevane "sissejuhatav" periood vähendab nahalööbe riski.

Patsiendid, kes võtavad juba toimeainet kiirelt vabastavaid tablette või suukaudset suspensiooni, võivad lülituda toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele ilma sissejuhatava perioodita.

Kuna Viramune'i peab alati kasutama koos teiste HIV retroviirusevastaste ravimitega, peate hoolikalt järgima oma teiste ravimite kasutusjuhendeid. Need sisalduvad nende teiste ravimite pakendi infolehtedes.

Viramune on müügil ka suukaudse lahuseks (kõikidele vanuse, kehakaalu ja kehapindala gruppidele).

Võtke Viramune niikaua kui arst teile on öelnud.

Nagu on seletatud ülalpool olevas lõigus "*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*", teie arst teeb maksafunktsiooni analüüsi ning jälgib kõrvaltoimete, nagu löövete tekkimist. Sõltuvalt analüüsitud tulemustest võib arst otsustada Viramune võtmise katkestada või lõpetada. Seejärel võib ta otsustada tablettide võtmist taas alustada väiksemas koguses.

Kui teil esineb ükskõik missuguse raskusastmega neerude või maksa funktsioonihäire, siis kasutage ainult Viramune 200 mg tablette või Viramune 50 mg/5 ml suukaudset suspensiooni.

Manustage Viramune tablette ainult suu kaudu. Ärge närige tablette. Te võite Viramune'i võtta koos toiduga või ilma.

### **Kui te võtate Viramune'i rohkem, kui ette nähtud**

Ärge võtke rohkem Viramune'i kui arst on teile määranud ja kirjeldatud käesolevas infolehes. Käesoleval hetkel on vähe informatsiooni Viramune üleannustamise mõjude kohta. Kui olete võtnud rohkem Viramune'i kui ette nähtud pidage nõu arstiga.

### **Kui te unustate Viramune'i võtta**

Püüdke annuseid mitte vahele jätta. Kui te märkate 12 tunni jooksul pärast annustamise aega, et olete annuse vahele jätnud, siis võtke see niipea kui võimalik. Kui annustamise ajast on möödunud üle 12 tunni, siis võtke järgmine annus alles järgmisel selleks ettenähtud ajal.

### **Kui te lõpetate Viramune'i võtmise**

Kõikide annuste õigeaegne manustamine:

- suurendab olulisel määral teie retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooni toimivust
- vähendab võimalust, et teie HIV infektsioon muutub resistentseks (vastupanuvõimeliseks) teie retroviirusevastastele ravimitele.

Oluline on, et te jätkate Viramune'i täpset kasutamist, nagu eespool kirjeldatud, kui arst ei käsi teil ravi lõpetada.

Kui te katkestate Viramune'i kasutamise rohkem kui 7 päevaks, käsib arst teil uuesti alustada 14-päevase sissejuhatava perioodiga Viramune tablettidega (nagu eespool kirjeldatud), enne kui lähete tagasi üks kord ööpäevas Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annustamisele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Nagu nimetati eespool toodud lõigus "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", on Viramune'i kõige tähtsamateks kõrvaltoimeteks raskekujulised ja eluohtlikud nahareaktsioonid ning raske maksakahjustus. Need reaktsioonid esinevad peamiselt Viramune-ravi esimese 18 nädala jooksul, mistõttu see on oluline raviperiood, mis vajab arsti tähelepanelikku jälgimist.**

Kui te peaksite endal mingil ajal täheldama lööbe sümptomeid, siis teavitage sellest otsekohe arsti.

Tekkiv lööve on tavaliselt kerged või keskmise tõsidusega. Siiski võib mõnedel patsientidel tekkinud lööve, mis ilmneb villilise nahareaktsioonina (Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs), olla raske või eluohtlik ning on kirjeldatud ka surmajuhtumeid. Suurem osa nii raskete kui ka kergete/keskmise raskusega löövete juhtudest ilmneb ravi esimese 6 nädala jooksul.

Kui nahalööve esineb koos iiveldustundega, peate ravi lõpetama ning otsekohe konsulteerima arstiga.

Ilmneda võivad ülitundlikkus- (allergilised-) reaktsioonid. Sellised reaktsioonid võivad ilmneda anafülaksia vormis (allergilise reaktsiooni raske vorm) võivad esineda reaktsioonid, mille sümptomid on järgmised:

- lööve
- näo turse
- hingamistakistus (bronhospasm)
- anafülaktiline šokk

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad esineda ka nahalööbena koos muude kõrvaltoimetega nagu:

- palavik
- naha villiliseks muutumine
- suu limaskesta haavandid
- silmapõletik
- näo turse
- üldine turse

- õhupuudus
- lihas- või liigesevalu
- teie vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia)
- üldine haiglane enesetunne
- rasked maksa- või neeruhäired (maksa- või neerupuudulikkus).

Kui teil tekivad lööbed ja ükskõik milline ülitundlikkuse (allergilist) tüüpi kõrvaltoime, siis teatage sellest kindlasti viivitamatult oma arstile. Sellised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud.

Seoses Viramune'i kasutamisega on registreeritud ebanormaalselt maksafunktsiooni, sh mõnesid maksapõletikke (hepatiiti), mis võib olla järsu alguse ja intensiivse kuluga (fulminantne hepatiit), ning maksapuudulikkust, mis mõlemad võivad põhjustada surma.

Teavitage sellest oma raviarsti kui teil tekib mõni järgnevatest maksakahjustusele viitavatest kliinilistest sümptomitest:

- isutus
- iiveldus
- oksendamine
- kollatõbi (ikterus)
- kõhuvalu.

Allpool kirjeldatud kõrvaltoimeid on esinenud patsientidel, kes on võtnud Viramune 200 mg tablette 14-päevase sissejuhatava faasi jooksul:

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- lööve
- palavik
- peavalu
- kõhuvalu
- iiveldus
- vedel iste (kõhulahtisus)
- väsimus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- allergiline reaktsioon, mida iseloomustab lööve, näo turse, hingamisraskus (bronhospasm) või anafülaktiline šokk
- süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)
- äkilise algusega ja äge maksapõletik (fulminantne hepatiit)
- raskekujulised ja eluohtlikud nahalööbed (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermise nekrolüüs)
- naha kollasus (kollatõbi)
- nõgestõbi (urtikaaria)
- vedelik naha all (angioneurootiline turse)
- oksendamine
- lihasvalu (müalgia)
- liigesvalu (artralgia)
- vere valgeliblede arvu vähesus (granulotsütopeenia)
- ebanormaalsed maksafunktsiooni testid
- fosforisisalduse vähenemine veres
- vererõhu tõus

Harv (võib esineda kuni 1-l kasutajal 1 000-st):

- maksapõletik (hepatiit)
- vere punaliblede arvu vähesus (aneemia)

Allpool kirjeldatud kõrvaltoimed on esinenud patsientidel, kes on võtnud Viramune toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette üks kord ööpäevas ravi säilitusfaasis:

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10-st):

- lööve
- peavalu
- kõhuvalu
- iiveldus
- maksapõletik (hepatiit)
- väsimus
- ebanormaalsed maksafunktsiooni testid
- palavik
- oksendamine
- vedel iste (kõhulahtisus)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- allergiline reaktsioon, mida iseloomustab lööve, näo turse, hingamisraskus (bronhospasm) või anafülaktiline šokk
- süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega)
- äkilise algusega ja äge maksapõletik (fulminantne hepatiit)
- raskekujulised ja eluohtlikud nahalööbed (Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermise nekrolüüs)
- vere punaliblede arvu vähesus (aneemia)
- vere valgeliblede arvu vähesus (granulotsütopeenia)
- naha kollasus (kollatõbi)
- nõgestõbi (urtikaaria)
- vedelik naha all (angioneurootiline turse)
- lihasvalu (müalgia)
- liigesvalu (artralgia)
- fosforisisalduse vähenemine veres
- vererõhu tõus

Viramune võtmisel kombineerituna teiste retroviirusvastaste ainetega on täheldatud ka järgmisi juhte:

- vereliistakute või punavereliblede arvu vähenemine
- kõhunäärmpõletik
- nahatundlikkuse vähenemine või muutumine.

Selliseid häireid seostatakse tavaliselt teiste retroviirusvastaste ainete mõjudega ning neid võib ette tulla ka Viramune kasutamisel teiste ainetega kombineeritult, kuigi on vähetõenäoline, et need on põhjustatud otseselt Viramune poolt.

**Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Võib esineda vere valgeliblede arvu vähenemine (granulotsütopeenia), mis on sagedasem lastel. Ka vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), mis võib olla seotud nevirapiinraviga, esineb sagedamini lastel. Nagu ka lööbe sümptomite puhul, palun teavitage arsti igasugustest kõrvaltoimetest.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.



## 5. Kuidas Viramune'i tablette säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril või pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Viramune tuleb ära kasutada 2 kuu jooksul pärast pudeli esmakordset avamist.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Viramune sisaldab

- Toimeaine on nevirapiin. Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg nevirapiini.
- Teised koostisosad on laktoos (monohüdraadina), hüpromelloos, kollane raudoksiid ja magneesiumstearaat.

### Kuidas Viramune välja näeb ja pakendi sisu

Kollased, ovaalsed, kaksikkumerad toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid. Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ligikaudu 9,3 x 19,1 mm diameetriga, mille ühele küljele on graveeritud „V04“ ja teisele küljele firma logo. Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette väljastatakse blistrites, ühes karbis 30 või 90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti. Samuti väljastatakse Viramune 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette 30 tabletti sisaldavates pudelites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla saadaval.

Viramune'i müüakse ka suukaudse suspensioonina võitablettidena.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>